



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BIOSSIMILARES: IMPACTO GLOBAL

Trabalho submetido por
Miguel Rui Silva Batista Faria
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BIOSSIMILARES: IMPACTO GLOBAL

Trabalho submetido por
Miguel Rui Silva Batista Faria
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.º Doutor Miguel Garcia

Outubro de 2015

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer ao **Prof.º Doutor Miguel Garcia**, meu orientador, pelo apoio durante o desenvolvimento da monografia e principalmente por ser uma das pessoas que durante o meu percurso académico me despertou o interesse pela área da biotecnologia e gestão contribuindo para o perfil que tenho hoje.

Agradecer à **Prof.ª Doutora Perpétua Gomes**, por todo o apoio e disponibilidade que demonstrou durante o meu percursos académico.

Agardecer à **Drª Alexandra Lopes**, *Regional Business Lead, Oncohematology* na empresa Roche, ao **Drº. Carlos Acosta**, *Market Access Manager* na empresa Biogen Idec Portugal, ao **Drº João Paulo Vaz**, *Market Access Director* na empresa Sanofi Produtos Farmcêuticos, Lda e ao **Drº Luigi Ciani**, *Chief Commercial Officer - International* na empresa Angelini (mencionados por ordem alfabética). Tendo sido INCANSÁVEIS, disponibilizando tempo e partilhando os seus conhecimentos e experiências profissionais ajustadas à realidade, permitindo com isto enriquecer a monografia.

Agradecer a Universidade e ao corpo docente pelas excelentes condições e método de ensino que disponibilizaram.

A todos os meus colegas de curso no qual partilhei estes 5 anos.

Ao **Prof.º Joaquim Serra** pela disponibilidade e apoio prestado.

Agradecer aos meus pais, por todo o apoio durante esta fase da minha vida, permitindo-me realizar este curso.

Agradecer à minha irmã, que por estar ligada à área da saúde sempre me ajudou na compreensão de vários assuntos, enquadrado ao contexto real.

Resumo

Os medicamentos biossimilares são uma versão “Genérica” dos medicamentos biológicos originais. Começam a expirar as patentes dos medicamentos biológicos, principalmente dos mAbs e insulinas, permitindo a entrada dos biossimilares, o que poderá ter grande impacto social e económico, sendo estas terapêuticas altamente dispendiosas para os sistemas nacionais de saúde. Com a queda das patentes é necessário perceber quais as estratégias da *BigPharma* perante este mercado, segmentando as empresas que estão focadas no desenvolvimento de medicamentos biossimilares, fazendo, ao mesmo tempo, uma analogia com o que ocorreu com o surgimento dos medicamentos genéricos, compreendendo os erros iniciais das empresas, as estratégias utilizadas e os ganhos obtidos com esta versão mais económica. Por outro lado, empresas dos mercados emergentes começam a desenvolver biossimilares, que poderão disponibilizar terapêuticas o que até então era inacessível para a população local devido aos altos custos.

No entanto, o desenvolvimento de um biossimilar não acarreta a mesma simplicidade que o desenvolvimento de um medicamento genérico, existindo à partida barreiras à entrada, o que condiciona o número de empresas a entrar neste segmento de mercado. Assim estratégias diferentes vão ser adotadas, consoante o tipo de empresa em questão, desde a *BigPharma*, empresas de desenvolvimento de genéricos, empresas de países emergentes e empresas locais. No entanto, sendo um mercado extremamente interessante, os avanços científicos passam pela inovação, e muitas empresas detentoras da patente dos medicamentos biológicos originais posicionam-se na inovação, desde fragmentos de anticorpos monoclonais, terapias génica, imunoterapia e medicamentos órfãos.

A entrada dos biossimilares permitirá economizar recursos para poder financiar e premiar a inovação.

Palavras-chave: Biossimilares, *BigPharma*, Genéricos, mAbs

Abstract

The biosimilar medicines are a “Generic” version of original biological medicines. Patent of biologic medicines has been started, mainly mAbs and insulins allowing the entry of the biosimilars, what will have a big social and economic impact, being that these therapeutics are highly expensive for National Health Systems. With the fall of the patents is required to understanding regarding the strategies of BigPharma toward this market, segmenting the focused companies on the development of biosimilars medicines, making at the same time, an analogy with what happened with the rise of generic medicines, understanding the initial mistakes of companies, strategies used and the gains made with this more economic version. On the other hand, emerging market companies are beginning to develop biosimilars, that may provide therapies which until then were inaccessible to the local population, due to the high costs.

However, the development of a biosimilar doesn't entail the same simplicity that the development of a generic medicine, existing entry barriers, which condition the number of companies to enter into this market segment. Due to this, different strategies will be adopted, according to the type of company in question, since the Bigpharma, companies, who develop generics, companies of emerging countries and local companies. However, being an extremely interesting market, scientific advances are innovated and many companies holding the patent of the original biological medicine position themselves favourably, from monoclonal antibodies fragments to gene therapy, immunotherapy and orphan drugs.

The entry of biosimilars will allow to save resources in order to finance and reward innovation.

Keywords: Biosimilars, BigPharma, Generics, mAbs

Índice Geral

Índice de figuras	8
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	10
1. Introdução	13
1.1. Biossimilares	13
1.2. Biossimilares vs. Genéricos vs. Biológicos não comparáveis vs. Medicamentos biológicos originais vs. <i>Biobetters</i>	13
2. Análise de mercado dos biossimilares.....	19
2.1. Medicamentos biológicos originais: mais vendidos e queda das patentes	22
2.2. Entrada dos biossimilares	25
2.3. Regulamentação e diferença de preços por região	28
2.4. Redução dos custos: Medicamentos genéricos vs. Biossimilares	35
3. Países a desenvolver biossimilares	38
3.1. Europa.....	38
3.1.1. Rússia	38
3.2. Ásia.....	38
3.2.1. Coreia do Sul.....	40
3.3. América Latina	42
3.3.1. Brasil	43
3.3.2. Cuba	45
4. Estratégia da <i>BigPharma</i> perante o surgimento dos genéricos	47
5. Estratégia da <i>BigPharma</i> perante o surgimento dos biossimilares.....	52
5.1. <i>Biobetters</i> /extensão de patentes.....	56
5.2. Parcerias/aquisições de empresas produtoras de biossimilares	58
5.3. Aquisições/parcerias já realizadas e <i>biobetters</i> desenvolvidos	61
5.3.1. Sanofi-Aventis.....	61
5.3.2. Amgen.....	62
5.3.3. Roche	62
5.3.4. Biogen.....	63
5.3.5. Merck Sharp Dohme.....	64
5.3.6. Merck KGaA.....	65
5.3.7. Pfizer.....	65
5.4. Empresas de genéricos desenvolvendo biossimilares	67
5.4.1. Sandoz.....	67
5.4.2. Hospira	68
5.4.3. Teva	69
5.4.4. Actavis	70
5.4.5. Stada Arzneimittel AG.....	71
5.4.6. Mylan.....	71
5.5. Empresas que desenvolvem exclusivamente biossimilares.....	72
5.5.1. Coherus Biosciences.....	72
5.5.2. Epirus Biopharmaceuticals	74
6. Perspetivas futuras	75
6.1. Fragmentos de anticorpos monoclonais	75
6.2. Medicamentos orfãos.....	78

7. Conclusão	81
8. Bibliografia.....	84

Índice de figuras

Figura 1. Comparação de uma molécula de síntese simples "Aspirina" com moléculas biológicas, em termos de complexidade e peso molecular.....	15
Figura 2. Diferenças entre um medicamento biológico de referência e um medicamento biossimilar em termos de tempo e fases de desenvolvimento.	16
Figura 3. Comparação dos critérios exigidos no desenvolvimento de medicamentos biológicos de referência e medicamentos biossimilares. Estando invertido o grau de exigência de cada fase.	18
Figura 4. Classificação dos medicamentos biológicos com diferentes designações consoante os critérios de aprovação e mercados utilizados.....	18
Figura 5. Cronologia da criação das guidelines para aprovação e desenvolvimento de medicamentos biossimilares em diferentes regiões.....	29
Figura 6. <i>Guidelines</i> europeias dos biossimilares, específicas para cada classe de produto biológico.....	33
Figura 7. Cenário 1 tratamento só com medicamentos biológicos originais vs. Cenário 2 em que há 20% de penetração dos biossimilares. Análise dos custos da terapêutica nos dois cenários, com e sem desconto por parte da indústria farmacêutica.	35
Figura 8. Impacto da entrada dos biossimilares no mercado, aumentando a competição que por sua vez impulsiona a inovação.	37
Figura 9. Estratégias da BigPharma perante o surgimento dos genéricos.....	49
Figura 10. Subdivisão das empresas da indústria farmacêutica consoante o poder económico, <i>know-how</i> e tempo no mercado, de forma a perceber a sua estratégia perante o surgimento dos biossimilares.....	53
Figura 11. Estratégia da BigPharma perante o surgimento dos biossimilares.	54
Figura 12. Educação de todos os stakeholders, por parte das empresas que desenvolvem medicamentos biológicos originais, em relação aos medicamentos biológicos/biossimilares/biológicos não comparáveis.....	55
Figura 13. Requisitos necessários para ter sucesso no mercado dos biossimilares.....	59
Figura 14. Objetivos das parcerias/Joint Ventures para desenvolver medicamentos biossimilares.	61
Figura 15. Modelo de negócio da empresa Coherus Biosciences, com parcerias em toda a cadeia de valor dos biossimilares.....	73

Figura 16. Diferentes estratégias de fragmentos de anticorpos.....	76
---	----

Índice de tabelas

Tabela 1. Medicamentos biológicos mais vendidos em 2013 com respetiva data da expiração de patente na UE e EUA.	24
---	----

Tabela 2. Biossimilares aprovados e retirados do mercado (a vermelho) pela EMA....	27
---	----

Lista de abreviaturas

ADC – *Antibody-drug conjugate*

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANDA – *Abbreviated New Drug Application*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPCIA – *Biologics Price Competition and Innovation Act*

BRIC – Brasil, Rússia, Índia, China

CAGR – *Compound Annual Growth Rate*

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human use*

CMO – *Contract Manufacturing Organization*

CRO – *Contract Research Organization*

CVP – *Customer Value Proposition*

Dabs – *Domain Antibodies*

DCI – Denominação Comum Internacional

EMA – *European Medicines Agency*

EPO – Eritropoetina

FDA – *Food And Drug Administration*

FSH – *Follicule-Stimulating Hormone*

GSK – GlaxoSmithKline

G-CSF – *Granulocyte-colon-stimulating factor*

HcAbs – Heavy Chain-only Antibodies

hGH – *Human Growth Hormone*

HPN – Hemoglobinúria Paroxística Noturna

IFPMA – *International Federation of Pharmaceutical Manufactures*

IgG – Imunoglobulina G

IV – Intravenoso

I&D – Investigação e Desenvolvimento

JV – *Joint Venture*

J&J – Johnson & Johnson

KDa – *KiloDalton*

KFDA – *Korea Food and Drug Administration*

LNH – Linfoma não Hodgkin

mAbs – *Monoclonal Antibodies*

MSD – Merck Sharp & Dohme

NK – *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OTC – *Over-the-Counter*

PEG – Polietilenoglicol

PIB – Produto Interno Bruto

PDP – Parceria para o Desenvolvimento Produtivo

PHS – *Public Health Service act*

SBP – *Similar Biotherapeutic Products*

SC – Subcutâneo

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TNF- α – *Tumor Necrosis Alpha*

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

ZEDM – Zona Especial de desenvolvimento de Mariel

1. Introdução

1.1. Biossimilares

Os medicamentos biológicos apresentam um papel importante no arsenal terapêutico principalmente no tratamento de doenças oncológicas e auto-imunes (Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). A sua introdução acrescentou um enorme benefício para os utentes, melhorando a sua qualidade de vida. Comparativamente às moléculas de síntese química os medicamentos biológicos são muito mais complexos e de maior peso molecular. O processo de produção é mais difícil e dispendioso, o que faz com que o preço do medicamento seja muito elevado (Tsuruta, Lopes dos Santos, & Moro, 2015). Existem várias classes de medicamentos biológicos que diferem em complexidade e peso molecular. Podem-se agrupar genericamente em hormonas peptídicas, fatores de crescimento, interferões, interleucinas, anticorpos monoclonais e vacinas (“What are biosimilars and are they important?,” 2013).

Recentemente e num futuro próximo vão expirar as proteções das patentes e as exclusividades de comercialização dos medicamentos biológicos originais, abrindo portas ao mercado dos medicamentos biossimilares. Surge uma grande oportunidade para a indústria farmacêutica, visto que os medicamentos biológicos são na sua maioria *blockbusters*, medicamentos que têm vendas anuais superiores a 1 bilião de dólares, podendo ter um grande segmento de mercado. Por outro lado a introdução dos biossimilares permite aumentar a acessibilidade de medicamentos aos doentes graças a uma redução direta dos custos para os Sistemas Nacionais de Saúde (SNS) (Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014).

1.2. Biossimilares vs. Genéricos vs. Biológicos não comparáveis vs.

Medicamentos biológicos originais vs. *Biobetters*

Numa forma simplista um biossimilar é considerado uma versão genérica de um medicamento biológico original. No entanto, existem inúmeras diferenças entre este e um medicamento genérico de uma molécula de síntese química (Rickwood & Di Biase, 2013). Desta forma não se pode considerar o termo biossimilar sinónimo de genérico.

Um medicamento genérico é produzido por síntese química, apresenta à partida um baixo peso molecular, normalmente na ordem dos 100-200 *daltons* e caracteriza-se por ter uma estrutura molecular simples (Dunn, 2012). A molécula é igual à do medicamento de referência, podendo existir diferenças em termos dos excipientes utilizados na formulação final. São por norma moléculas estáveis, não apresentam risco de imunogenicidade e por outro lado podem ser automaticamente substituídas pelo medicamento original se for comprovada a sua bioequivalência (Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). O tempo de desenvolvimento é muito inferior ao de um biossimilar, rondando os três anos, com custos na ordem 1-4 milhões de dólares, sendo o preço 70-80% inferior em relação ao medicamento de referência (Erwin & Fuhr, 2013; Rickwood & Di Biase, 2013).

Um biossimilar é um biofármaco produzido a partir de sistemas vivos, através da tecnologia de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, apresentando um elevado peso molecular, compreendido entre 20,000-200,000 *daltons*. São moléculas extremamente complexas, contendo estruturas primárias, secundárias, terciárias, quaternárias e ao mesmo tempo modificações pós-translacionais (Dunn, 2012).

Dentro de cada classe terapêutica existe grande variação em termos de peso molecular e complexidade, no qual uma insulina tem um peso molecular de 6,000 *daltons* e um anticorpo monoclonal entre 145,000-160,000 *daltons* (Patel, Shah, & Patel, 2014). Devido a estas características não se pode mencionar que um medicamento biossimilar seja exatamente igual ao medicamento original, mas sim similar e, como são produzidos em organismos vivos existem sempre pequenas variações entre lotes (Warren, 2013). Por outro lado a empresa que produz um biossimilar não tem acesso aos mesmos biorreatores, linhas celulares, ajustes de pH, temperaturas, níveis de oxigénio, pressão e agitação, utilizados pelas empresas produtoras de medicamentos inovadores, condicionando as características do produto final (Edelman, Polonsky, & Parkin, 2014; “What are biosimilars and are they important?,” 2013).

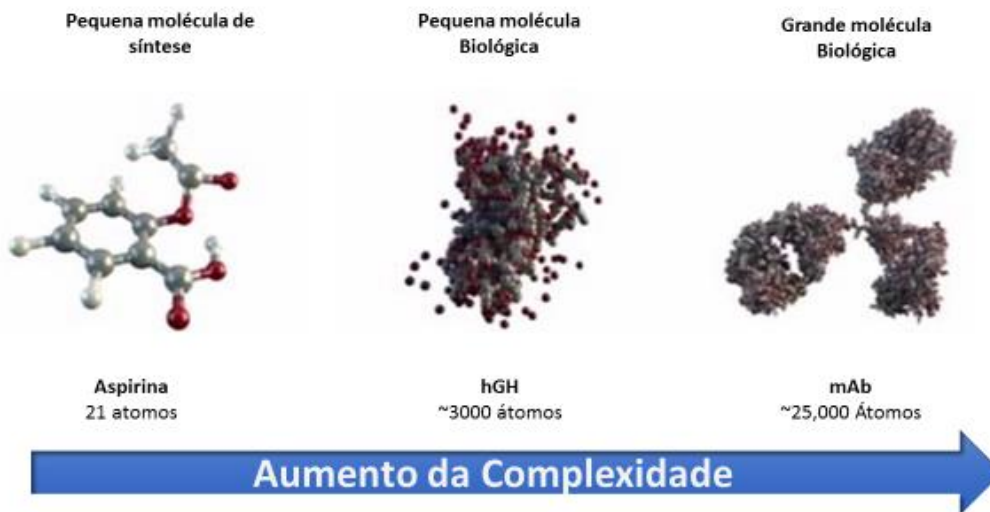


Figura 1. Comparação de uma molécula de síntese simples "Aspirina" com moléculas biológicas, em termos de complexidade e peso molecular. Adaptado de (Hospira, 2014a)

Há risco acrescido de desenvolver imunogenicidade, sendo muito importante a farmacovigilância, após introdução no mercado, para detetar alterações na sua relação benefício-risco (Rak Tkaczuk & Jacobs, 2014). O tempo de desenvolvimento é muito superior ao de um medicamento genérico, estimando-se em mais de 6 anos. O tempo de desenvolvimento de um biossimilar subdivide-se em média entre 6 a 12 meses para ensaios pré-clínicos, de forma a garantir os parâmetros de toxicidade, eficácia e segurança, entre 9 a 12 meses para garantir os ensaios de farmacodinâmica e farmacocinética, 2 a 4 anos para comprovar a segurança e eficácia para determinada indicação clínica ("What are biosimilars and are they important?," 2013). Em comparação com o desenvolvimento de um biofármaco inovador, apresenta a vantagem de não ser necessário realizar ensaios clínicos de fase II, porque a dose utilizada será igual à do medicamento de referência. Na fase III utiliza-se um menor número de doentes (Tsuruta et al., 2015). O preço de produção é bastante superior ao de um medicamento genérico, rondando os 40 e 300 milhões de dólares. Em relação ao medicamento inovador a redução do preço inicial na União Europeia (UE) ronda os 20 a 30% (Rickwood & Di Biase, 2013). Um biossimilar requer uma caracterização muito mais extensa que um genérico, porque nunca é exatamente igual ao medicamento de referência (Kowalchy & Crowley-weber, 2013).

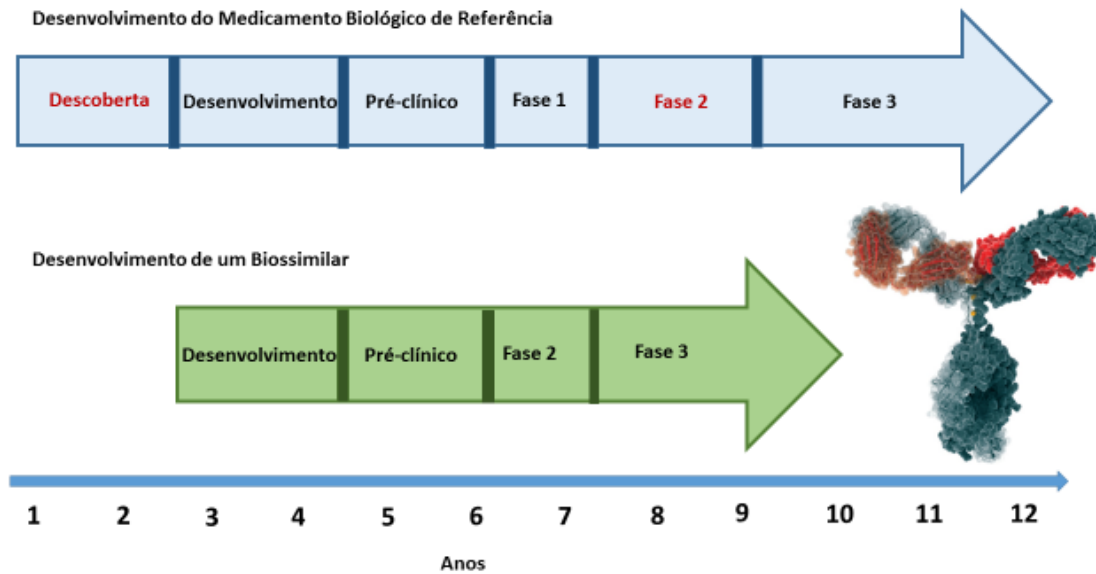


Figura 2. Diferenças entre um medicamento biológico de referência e um medicamento biossimilar em termos de tempo e fases de desenvolvimento. Adaptado de (Tsuruta et al., 2015)

Um “biológico não comparável” de acordo com a *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers* (IFPMA), classifica-se como um produto biofarmacêutico que se intitula de uma cópia do medicamento biológico original, não existindo diretamente, no entanto, uma análise comparativa com o medicamento biológico original. Não seguem uma via regulamentar de aprovação de acordo com a *Guidelines* da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos biológicos similares (IFPMA, 2014). Assim não se pode garantir a qualidade, eficácia e segurança do “medicamento biológico não comparável”. Estes produtos são desenvolvidos sem ensaios completos de comparabilidade, não existindo dados suficientes que demonstrem a similaridade em termos de qualidade, propriedades não clínicas, segurança e eficácia clínica (Roche, 2014a). Os dados de imunogenicidade e o sistema de farmacovigilância são muito limitados, com a incerteza de vários dados, há um aumento do risco de segurança para doente (IFPMA, 2014). Estes produtos são desenvolvidos em países emergentes onde as *guidelines* não estão totalmente definidas ou de acordo com as da OMS. No entanto, servem para disponibilizar terapias para os mercados locais.

O medicamento biológico de referência ou original é considerado o medicamento inovador que foi desenvolvido para um alvo específico, passando por todas as fases de

ensaios pré-clínicos e clínicos, com todo o investimento associado até ser aprovado no mercado, detendo uma patente em determinada região, um período de exclusividade de mercado e um período exclusividade de dados. A patente na Europa tem uma duração de 20 anos podendo ser prolongada por mais 5 anos com obtenção de um certificado complementar de proteção garantindo a proteção das propriedades intelectuais das inovações. A exclusividade de mercado na UE tem uma duração de 10 anos e nos EUA 12 anos, período em que não pode ser comercializado nenhum medicamento genérico ou biossimilar (Erwin & Fuhr, 2013). Já a exclusividade de dados permite a proteção dos dados de caracterização e desenvolvimento do medicamento original. A exclusividade de dados apresenta um tempo de 4 anos após o início de comercialização, permitindo as empresas produtoras de biossimilares, após este período, desenvolver o seu biossimilar, aumentando a competitividade e por sua vez a inovação (Erwin & Fuhr, 2013).

Um *biobetter* por sua vez é semelhante ao medicamento de referência, para o mesmo alvo terapêutico, produzido pela mesma empresa que desenvolveu o medicamento inovador, utilizando os direitos de propriedade intelectual (Life Science Lider, s.d.-a). Contudo apresentam uma superioridade em relação ao biofármaco inovador, sofrendo algumas modificações de forma a melhorar as propriedades do biofármaco, desde eficácia, segurança, via de administração, permitindo uma maior adesão terapêutica por parte do doente, diminuição do risco de imunogenicidade ou diminuição das dosagens, permitindo uma redução dos custos associados à substância ativa (Kowalchy & Crowley-weber, 2013; Rickwood & Di Biase, 2013).

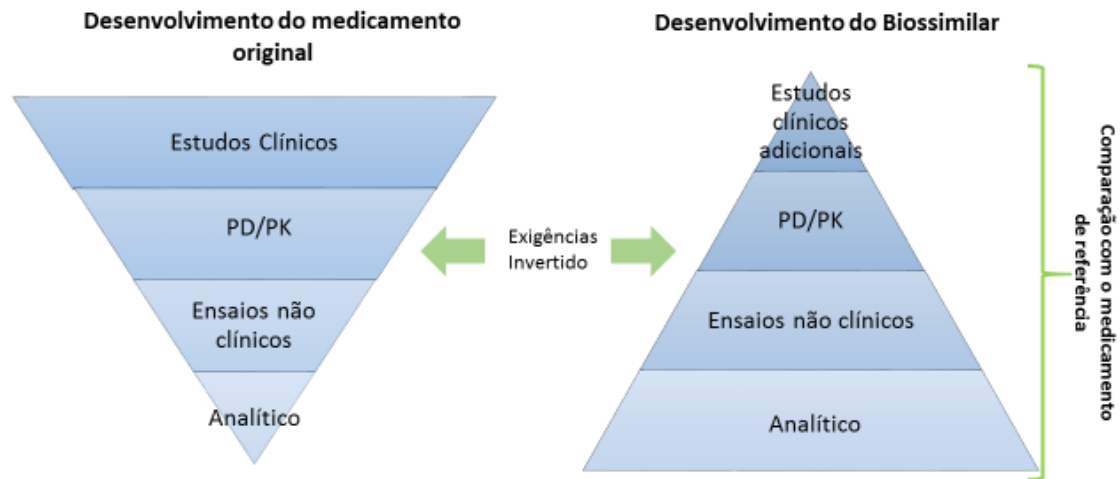


Figura 3. Comparação dos critérios exigidos no desenvolvimento de medicamentos biológicos de referência e medicamentos biossimilares. Estando invertido o grau de exigência de cada fase. Adaptado de (GPhA - Generic Pharmaceutical Association, 2015)

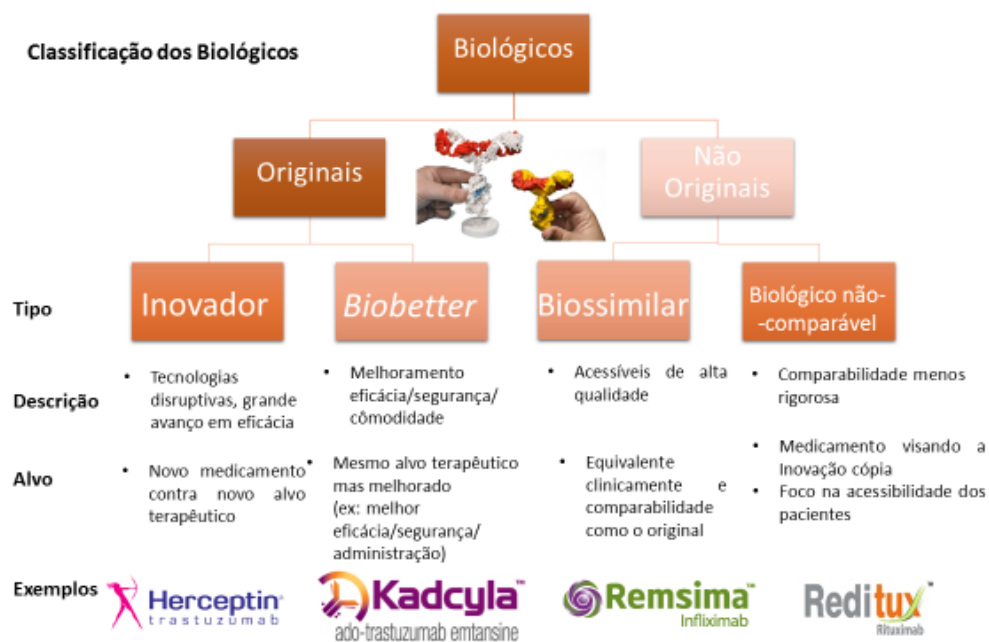


Figura 4. Classificação dos medicamentos biológicos com diferentes designações consoante os critérios de aprovação e mercados utilizados. Adaptado de (Rickwood & Di Biase, 2013)

2. Análise de mercado dos biossimilares

Antes de analisar o mercado dos biossimilares é necessário entender a evolução do mercado global dos medicamentos biológicos de forma a compreender a oportunidade de negócio que as empresas de biossimilares viram e esperam neste mercado.

O mercado dos medicamentos biológicos ganhou terreno nos últimos anos, englobando várias moléculas que obtêm receitas anuais superiores a 1 bilhão de dólares. Os medicamentos biológicos são das terapias mais dispendiosas atualmente disponíveis (Kessel, 2011). O primeiro medicamento biológico a ser aprovado foi o Humulin® (insulina humana recombinante) produzida pela empresa Eli Lilly em 1982 (Walsh, 2014). Até ao final da década de 80 mais 8 biofármacos foram aprovados, continuando com um grande crescimento na década de 90, por sua vez a partir de 1995 a taxa de aprovação permaneceu constante (Walsh, 2014). Em 2013 o valor do mercado global dos biofármacos estava avaliado em 140 bilhões de dólares. Pela previsão da IMS Health o valor do mercado global dos biofármacos será de 200 bilhões de dólares entre 2016-2017, prevendo-se alcançar os 250 bilhões de dólares em 2020 (Rickwood & Di Biase, 2013). A partir de 2015 mais de 50% das novas moléculas aprovadas serão medicamentos biológicos, este número aumentará para 75% em 2025 (Basso, Grossi de Sá, & Pelegrini, 2013).

Ao analisar por região, aproximadamente 50% do valor global de vendas do mercado dos medicamentos biológicos localiza-se nos EUA, 22% na Europa e só 7,5 % nos países emergentes (Rickwood & Di Biase, 2013).

Entre 2010-2014, foram aprovados 54 medicamentos biológicos sendo subagrupados em diferentes classes, entre as quais, 17 anticorpos monoclonais, 9 hormonas, 8 proteínas derivadas do sangue, 6 enzimas, 4 vacinas, proteínas de fusão, *Granulocyte-colon-stimulating factor* (G-CSF), 1 interferão e 1 produto derivado da terapia génica (Walsh, 2014). De todos os medicamentos biológicos aprovados entre 2010-2014, 9 têm indicação para doenças oncológicas, seguidos de 6 para doenças inflamatórias, 6 para hemofilia, 5 para doenças metabólicas, outros 5 para a diabetes, e 4 com indicação para o tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia e vacinas contra doenças infecciosas (Walsh, 2014). Em 2016 espera-se que os custos dos SNS com medicamentos biológicos alcance 210 bilhões de dólares (Aitken, 2012).

Das várias classes de produtos biológicos, a mais lucrativa é a dos anticorpos monoclonais, alcançando em 2013 vendas no valor de 75.7 bilhões de dólares se forem incluídas neste grupo as proteínas de fusão (Walsh, 2014). Dos 10 medicamentos mais vendidos a nível mundial 7 foram anticorpos monoclonais (incluindo o etarnecept, uma proteína de fusão). Destes os que têm como alvo o *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) geraram 30.5 bilhões de dólares e para a parte da oncologia gerou 29 bilhões de dólares, representando 29% do mercado global dos medicamentos oncológicos em 2013 (Walsh, 2014).

A segunda classe de biofármacos mais lucrativa é a das insulinas, tendo gerado 21,5 bilhões de dólares em 2013 correspondendo a 60% do mercado global de medicamentos para o tratamento da diabetes mellitus (Walsh, 2014). Analisada a dimensão do mercado dos medicamentos biológicos, torna-se bastante apelativo o desenvolvimento da sua versão biossimilar.

O mercado dos biossimilares apresenta um valor muito inferior em comparação com os medicamentos biológicos originais. A penetração de mercado destes na UE inicialmente foi lenta, com valores de vendas modestos, limitando-se unicamente à introdução de moléculas de menor complexidade (somatropina, filgrastim e epoetinas). Em 2013 o valor de mercado dos biossimilares na UE alcançou os 306 milhões de dólares, e a nível mundial 676 milhões de dólares, correspondendo somente a 0,4% do mercado global de todos os medicamentos biológicos (Walsh, 2014). Espera-se que em 2015 este valor aumente para 1.9-2.6 bilhões de dólares (Rickwood, 2011). Estima-se que possa atingir em 2020 um valor até 20 bilhões de dólares, isto graças à entrada de uma nova vaga de medicamentos biossimilares nas três maiores áreas terapêuticas, que são doenças auto-imunes, oncologia e diabetes mellitus. Por outro lado este valor está muito dependente da penetração dos biossimilares no mercado dos EUA (Walsh, 2014).

Até 2013 o mercado dos biossimilares na UE estava limitado a 3 grandes classes que eram os G-CSF, como filgrastim, *Human Growth Hormone* (hGH) como é o caso o somatropina e eritropoietinas (EPO) de ação curta como a epoetina alfa, e epoetina zeta (Dunn, 2012; PharmTech, 2014). O volume e penetração de mercado tem uma grande variação de região para região como de classe terapêutica. A penetração inicial dos biossimilares na UE foi lenta, só no final de 2012 é que estes medicamentos apresentaram uma maior penetração (Walsh, 2014). Em 2013, Itália foi o país com maior volume de vendas em biossimilares, na ordem dos 130 milhões de dólares, seguido da Alemanha, França, Espanha e Reino Unido, com valores de 104, 102, 86 e 56 milhões de dólares

respetivamente (Long, 2015). 72% do mercado dos biossimilares localiza-se em 4 países (Itália, Alemanha, França e Espanha), no entanto existe uma variação de penetração por classe terapêutica. A classe dos G-CSF foi a que teve uma maior penetração, superior a 50% na maioria dos países da UE. As epoetinas variaram muito consoante cada país e as hGH tiveram baixa penetração (Dunn, 2012). A taxa de penetração varia consoante a duração dos ciclos de tratamento: a título de exemplo, ciclos curtos, como é o caso dos G-CSF (filgrastim), apresentam maior penetração, já terapias de ciclos longos, como é o caso das hGH (somatropina), apresentou baixa penetração (Farfan-Portet, Lepage-Nefkens, Vinck, & Hulstaert, 2014; Long, 2015).

A 10 de setembro de 2013 foram aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) os dois primeiros *Monoclonal Antibodies* (mAbs) biossimilares anti-TNF- α , do infliximab (InflectraTM; Hospira) e (RemsimaTM; Celltrion), com indicação para doenças inflamatórias como, artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn e espondilite anquilosante (EMA - European Medicines Agency, 2013a; GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative, 2015b; Prnewswire, 2013). A entrada do primeiro mAb biossimilar vai permitir prever o impacto sobre os próximos biossimilares da classe anti-TNF- α dos respetivos medicamentos de referência, Humira e Enbrel a serem aprovados (Long, 2015). Posteriormente à aprovação do primeiro mAb biossimilar, foi aprovado pela EMA a 9 de setembro de 2014, a primeira insulina biossimilar, AbasaglarTM (insulina glargina) desenvolvida pela colaboração da Eli Lilly e Boehringer Ingelheim (GaBI Online, 2015b).

Os EUA, UE e Japão são sem dúvida os mercados mais atrativos para a entrada dos biossimilares, devido ao volume de mercado dos medicamentos biológicos (Rickwood & Di Biase, 2013). No entanto grande parte do desenvolvimento de biossimilares localiza-se nos países emergentes como a Coreia do Sul e o Brasil, Rússia, Índia e China (BRIC). Estes países têm uma grande densidade populacional e na maioria dos casos com baixo poder económico. Por outro lado são países com menores exigências regulamentares, no qual um biossimilar se passa a denominar “biológico não comparável” (Roche, 2014a). O surgimento de “medicamentos biológicos não comparáveis” permite à população local um maior acesso a terapias biológicas (Rickwood & Di Biase, 2013). Isto porque atualmente um terço da população mundial não tem acesso regular a medicamentos (Basso et al., 2013).

Os biossimilares ou melhor designados “biológicos não comparáveis” têm tido numa fase inicial maior impacto nos mercados emergentes do que nos mercados

desenvolvidos (Rickwood & Di Biase, 2013). Aqui estão implementados há mais tempo classes como mAbs, insulinas e interferões. Na China os “biológicos não comparáveis” da classe anti-TNF- α apresentam maior valor de mercado que os 3 anti-TNF- α originais, Enbrel[®] (etanercept), Remicade[®] (infliximab) e Humira[®] (adalimumab). Na Índia o Rituxan[™], mAbs “biológico não comparável” é o segundo produto com maior valor de vendas em oncologia. Já na Rússia, o Genfaxon[®] (interferão- β 1) um “biológico não comparável” da classe dos interferões é o quinto produto biológico mais vendido (Rickwood & Di Biase, 2013). Estes dados mostram o impacto dos “biológicos não comparáveis” nos países emergentes.

Os países emergentes são uma grande aposta para o desenvolvimento de biossimilares, contudo as atuais limitações em infraestruturas e cobertura de seguro de saúde pode condicionar esta aposta (Krishnam, Mody, & Malhotran, 2015). No entanto as empresas estão interessadas no desenvolvimento de biossimilares, estimando-se que estejam em ensaios clínicos 860 destes medicamentos em todo o mundo (Erwin & Fuhr, 2013).

2.1. Medicamentos biológicos originais: mais vendidos e queda das patentes

Os medicamentos biológicos estão entre a classe de medicamentos mais vendidos a nível mundial, sendo muitos deles considerados *blockbusters*. 37 biofármacos geraram receitas superiores a 1 bilhão de dólares, sendo o Humira[®] (adalimumab), o medicamento mais lucrativo em 2013, um anti-TNF- α produzido pela AbbVie&Eisai gerando uma receita global de 11 bilhões de dólares (Walsh, 2014). Os três medicamentos biológicos mais lucrativos em 2013 são da classe anti-TNF- α . Como já referido, o Humira[®] (adalimumab) seguido do Enbrel[®] (etanercept) e o Remicade[®] (infliximab) com receitas de 8,76 e 8,37 bilhões de dólares respetivamente (Walsh, 2014). O quarto medicamento biológico mais lucrativo foi a Lantus[®] (insulina glargina) desenvolvida pela empresa francesa Sanofi-Aventis, gerando receitas na ordem dos 7,95 bilhões de dólares, seguindo-se a classe de medicamentos com indicação para oncologia como está ilustrado na tabela 1 (Walsh, 2014). Percebe-se o impacto dos medicamentos biológicos, principalmente dos mAbs para as doenças auto-imunes (classe anti-TNF- α), oncologia e as insulinas para o tratamento da diabetes mellitus.

No entanto ao analisar os 20 biofármacos mais lucrativos, só um, o Eylea[®] (aflibercept) um *Vascular Endothelial Growth Factor* (anti-VEGF), desenvolvido pela Regeneron/Bayer, com indicação para o tratamento do edema macular diabético, foi aprovado recentemente, em 2011 (Nowak, 2014; Walsh, 2014). Todos os outros biológicos foram aprovados há mais de 10 anos, tanto nos EUA como na EU, como está explícito na tabela 1.

Aproxima-se um período importante para os medicamentos biológicos, no qual classes de *blockbusters* como mAbs e insulinas vão expirar as patentes. Em 2013 expirou a patente na UE do 1º mAb MabThera[®] (rituximab; Roche), com indicação para o tratamento do Linfoma não-Hodgkin (LNH) (EMA, 2015; Walsh, 2014). Em 2014, três patentes expiraram na UE, Lantus[®] (insulina glargina; Sanofi-Aventis) uma insulina de ação prolongada que gerou o maior volume de receitas em 2013, Herceptin[®] (trastuzumab; Roche/Genetech) com indicação para o cancro da mama e gástrico metastizados e Erbitux[®] (cetuximab; Bristol-Myers Squibb/ Merck Serono) com indicação para o tratamento do cancro colorretal.

Nos EUA quatro patentes expiraram em 2014, três insulinas, entre estas dois análogos de ação prolongada, Lantus[®] (insulina glargina; Sanofi-Aventis) e Levemir[®] (insulina detemir; Novo Nordisk), um análogo de ação rápida, Humalog[®] (insulina lispro; Eli Lilly), um G-CSF, Neulasta[®] (pegfilgrastim; Amgen) (Franzè, Cilurzo, & Minghetti, 2015; Walsh, 2014). Já o ano de 2015 vai ser marcante para os medicamentos biológicos, expirando sete patentes na UE e duas nos EUA.

Toda esta conjuntura de fatores, com o início da queda das patentes de medicamentos biológicos importantes como os análogos de insulinas e mAbs, abrem uma grande oportunidade para o mercado dos biossimilares de maior complexidade.

Tabela 1. Medicamentos biológicos mais vendidos em 2013 com respectiva data da expiração de patente na UE e EUA. Adaptado de (Walsh, 2014)

TOP	Medicamento biológico original	Vendas (\$bilhões)	Ano de aprovação	Empresa	Patente (UE)	Patente (EUA)
1	Humira® (adalimumab; Anti-TNF)	11.00	2002	AbbVie & Eisai	2018	2016
2	Enbrel® (etanercept; Anti-TNF)	8.76	1998	Amgen, Pfizer, Takeda Pharmaceuticals	2015	2028
3	Remicade® (infliximab; Anti-TNF)	8.37	1998	J&J, Merck & Mitsubishi, Tanabe Pharma	2015	2018
4	Lantus® (insulina glargina)	7.95	2000	Sanofi-Aventis	2014	2014
5	Rituxan/MabThera® (rituximab; Anti CD20)	7.91	1997	Biogen-EDEC, Roche	2013	2016
6	Avastin® (bevacizumab; Anti-VEGF)	6.97	2004	Roche/Genentech	2019	2017
7	Herceptin® (trastuzumab; Anti-HER2)	6.91	1998	Roche/Genentech	2014	2019
8	Neulasta® (pegfilgrastim; G-CSF)	4.39	2002	Amgen	2015	2014
9	Lucentis® (ranibizumab; Anti-VEGF)	4.27	2006	Roche/Genentech, Novartis	2016	2016
10	Epogen/Procit/Eporex/ESPO® (epoetina alfa)	3.35	1989	Amgen, J&J, KHK	2012	2013
11	Novolog/Novorapid® (insulina aspart)	3.13	1999	Novo Nordisk	2015	2015
12	Avonex® (interferão- β -1a)	3.00	1996	Biogen Idec	2015	2015
13	Humalog mix 50:50® (insulina lispro)	2.61	1996	Eli Lilly	2015	2014
14	Rebif® (interferão- β -1a)	2.59	1998	Merck Serono	2015	2013
15	Aranesp/Nesp® (darbepoetina α)	2.42	2001	Amgen, KHK	2016	2024
16	Advate/recombinante® (octocog α ; fator de coagulação humano VII)	2.37	1992	Baxter	-	-
17	Levemir® (insulina detemir)	2.15	2004	Novo Nordisk		2014
18	Actrapid/Novolin® (insulina humana)	2.02	1991	Novo Nordisk	2017	-
19	Erbitux® (cetuximab; Anti-EGFR)	1.92	2004	Bristol - Myers Squibb, Merck Serono	2014	2016
20	Eylea® (eflbercept; Anti-VEGF)	1.88	2011	Regeneron, Bayer	2020	2021

2.2. Entrada dos biossimilares

Em 2006 o *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) autorizou a comercialização do 1º biossimilar na UE, sendo este o Omnitrope™ (somatropina), uma hGH, desenvolvido pela Sandoz (Kundl, Austria) (GaBI Online, 2015b). Após esta aprovação seguiu-se um leque de autorizações de comercialização de biossimilares. Entre 2006 e 2008 onze biossimilares foram introduzidos no mercado europeu, entre estes dois biossimilares de hGH, duas epoetinas alfa, duas epoetinas zeta e quatro G-CSF como está explícito na tabela 2 (Walsh, 2014). Após este pico inicial de aprovações, em 2009 só dois biossimilares foram aprovados, Zarzio™ (filgrastim; Sandoz) e Hexal™ (filgrastim; Hexal). Em 2010 o único biossimilar aprovado foi o Nivestim™ (filgrastim; Hospira). Até esta data de 2010 só tinham sido aprovados três classes terapêuticas de biossimilares de menor complexidade, hGH, EPO e G-CSF. Em 2013, mais quatro foram aprovados, o Gastrofil™ (filgrastim; Apotex), Ovaleap™ (folitropina alfa; Teva), uma hormona idêntica ao *Follicule-Stimulating Hormone* (FSH), indicada para tratamento da infertilidade (Drugs, 2015; Walsh, 2014). A 10 de setembro de 2013, o CHMP dá a aprovação dos dois primeiros mAbs biossimilares anti-TNF- α , o Remsima™ (infliximab; Celltrion) e o Inflectra™ (infliximab; Hospira) (Walsh, 2014). Foram aprovados para todas as indicações clínicas do medicamento biológico de referência Remicade® (infliximab) da Johnson & Johnson (J&J) (EMA, 2013a). O Remsima™ (infliximab) esteve na maioria dos mercados da UE até expirar a patente do Remicade® em Fevereiro de 2015, no entanto foi logo comercializado em alguns países em 2014 (Erwin & Fuhr, 2013). A 9 de setembro de 2014 a 1ª insulina biossimilar recebe autorização de introdução no mercado (AIM), válido para todos os países da UE, Abasaglar™ (insulina glargina; Eli Lilly/Boehringer Ingelheim) (Boehringer Ingelheim, 2014a; GaBI Online, 2015b).

Até ao início de 2015, foram aprovados pela EMA vinte e dois biossimilares, sendo dois retirados do mercado, o Valtropio™ (somatropina; Biopartners) em 2006 e o Filgrastim Ratiopharm™ (filgrastim; Ratiopharm) em 2008. Existem aprovados 5 classes de medicamentos biossimilares, hGH, EPO, G-CSF, insulina e mAbs anti-TNF- α (EMA, 2011; GaBI Online, 2015b). Em 2015 a EMA iniciou a avaliação do pedido de autorização de introdução no mercado de dois biossimilares, SB4 (etanercept) e do SB2 (infliximab) da Samsung Bioepis/Biogen, ambos produzidos pela empresa sul coreana, Samsung Bioepis, que realizou uma *Joint Venture* (JV) contratual com a empresa de

biotecnologia Biogen, que deterá os direitos de comercialização na UE (GaBI Online, 2015a). Provavelmente os próximos biossimilares a serem comercializados na UE.

Nos EUA, o panorama é totalmente diferente da UE. Em agosto de 2014 a *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu uma autorização provisória do biossimilar BasaglarTM (insulina glargina; Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), contudo ficou suspenso automaticamente durante 30 meses (Boehringer Ingelheim, 2014b). Só a 6 de março de 2015, a FDA aprovou o 1º biossimilar nos EUA através do *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA). ZarxioTM (filgrastim) desenvolvido pela empresa Sandoz, uma subdivisão da multinacional Novartis. Foi aprovado para todas as indicações do medicamento de referência, Neupogen[®] (filgrastim) da Amgen (FDA - U.S Food and Drug Administration, 2015).

Esta autorização de introdução no mercado abre caminho à aprovação de mais biossimilares neste país podendo ser a Celltrion a próxima empresa a comercializar o primeiro mAb biossimilar do infliximab (FierceBiotech, s.d.).

O ano 2014 foi de extrema importância para os medicamentos biossimilares: no Japão foram aprovados os biossimilares dos infliximab e filgrastim, na Coreia do Sul o biossimilar do HerzumaTM (trastuzumab; Celltrion), com indicação para o cancro da mama e gástrico metastáticos, na Rússia o 1º biossimilar “biológico não comparável” a ser aprovado foi o AcellBiaTM (rituximab; Biocad), na Índia por sua vez foram aprovados dois biológicos não comparáveis, o CANMAbTM (trastuzumab, Biocon) e HertrazTM (trastuzumab; Mylan) (Celltrion, 2014a; GaBI Online, 2015g; Medscape, 2013; Prnewswire, 2014).

Tabela 2. Biossimilares aprovados e retirados do mercado (a vermelho) pela EMA. Adaptado de (GPhA, 2015)

Nome comercial	DCI	Empresa	Ano de aprovação
Abasaglar	Insulina glargina	Eli Lilly	2014
Accofil	Filgrastim	Accord Healthcare	2014
Bemfola	Folitropina alfa	Finox Biotech	2014
Grastofil	Filgrastim	Apodex	2013
Inflectra	Infliximab	Hospira	2013
Ovaleap	Folitropina alfa	Teva	2013
Remsima	Infliximab	Celltrion	2013
Nivestim	Filgrastim	Hospira	2010
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Hexal	2009
Zarzio	Filgrastim	Sandoz	2009
Ratiograstim	Filgrastim	Ratiopharma	2008
Tevagrastim	Filgrastim	Teva	2008
Abseamed	Epoetina alfa	Medice Arzneimittel Putter	2007
Binocrit	Epoetina alfa	Sandoz	2007
Epoetina Alfa Hexal	Epoetina alfa	Hexal	2007
Retacrit	Epoetina zeta	Hospira	2007
Silapo	Epoetina zeta	Stada	2007
Omnitrope	Somatropina	Sandoz	2006
Filgrastim Ratiopharma	Filgrastim	Ratiopharma GmbH	2008
Valtropin	Somatropina	BioPartners GmbH	2006

DCI - Denominação Comum Internacional

2.3. Regulamentação e diferença de preços por região

Todos os medicamentos produzidos por síntese química ou biológicos estão sujeitos a regulamentação e aprovação antes de serem comercializados. Os EUA foi o primeiro país a introduzir os medicamentos genéricos. Em 1984 a FDA autorizou a aprovação de genéricos a partir do desenvolvimento da uma lei federal, *Price Competition and Patent Term registration act*, também denominada “*Hatch-Waxman act*” (Wang & Chow, 2012). A FDA definiu um documento, *Abbreviated New Drug Application* (ANDA), que engloba a informação necessária para desenvolver um medicamento genérico. Após avaliação e aprovação final por parte da FDA, as empresas podem comercializar o medicamento genérico (FDA, 2014). O documento ANDA é abreviado porque para que o medicamento genérico seja aprovado basta ter estudos de bioequivalência, não necessitando de ensaios pré-clínicos e clínicos para demonstrar a segurança e eficácia. Uma vez demonstrada a bioequivalência em relação ao medicamento original, assume-se que o medicamento genérico alcança o mesmo efeito terapêutico, podendo ser automaticamente substituído (Wang & Chow, 2012). No entanto, tem que apresentar a mesma forma farmacêutica, dosagem, via de administração e uma caracterização da molécula igual à do medicamento de referência. Os métodos estatísticos e requerimentos regulamentares estão bem definidos para as pequenas moléculas (Wang & Chow, 2012). A listagem das moléculas de síntese química aprovadas pela FDA e os respectivos medicamentos genéricos estão listados no “*Orange Book*” (Huzair & Kale, 2015).

Com o surgimento dos primeiros biossimilares, e devido à complexidade destes biofármacos, foi necessária a criação de *guidelines* de forma a demonstrar a similaridade, e não o benefício terapêutico, em relação ao medicamento biológico de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. Neste caso não se enquadra a aplicação da lei “*Hatch-Waxman act*” dos medicamentos genéricos. No entanto, cada região apresenta as suas próprias *guidelines* que diferem entre si em termos do âmbito de aplicação, escolha do produto biológico de referência e exigência de dados, não existindo uma uniformização como ocorreu com os medicamentos genéricos (Wang & Chow, 2012).

Vários países implementaram *guidelines* para a aprovação de biossimilares, de uma forma gradual, como está explícito na figura 5. As primeiras *guidelines* foram criadas pela UE em 2006, outros países iam criando, no entanto, sem uniformização, mas um passo importante ocorreu em 2009 com a implementação das *guidelines* da OMS com o

intuito de criar uma uniformização a nível mundial. Os EUA só tiveram as suas *guidelines* em 2012. É relevante realçar que estas orientações estão em constante atualização (BiosimilarsNews, 2011; FiercePharmaAsia, 2015; GaBI Online, 2009, 2013b, 2014b). Estranhamente a Rússia não tem *guidelines* implementadas para a aprovação de biossimilares, apesar de ser historicamente um grande mercado de medicamentos genéricos e um mercado emergente para medicamentos biológicos e medicamentos biológicos não comparáveis (Bennett et al., 2014; Wang & Chow, 2012).



Figura 5. Cronologia da criação das *guidelines* para aprovação e desenvolvimento de medicamentos biossimilares em diferentes regiões. Adaptado de (Amgen, s.d.; Krishnan, A., Mody, R., Malhotra, 2015)

Todas as orientações aprovadas baseiam-se em princípios similares, contudo diferem em alguns tópicos, não permitindo uma uniformização que garanta a aprovação de um biossimilar a nível mundial.

Os maiores mercados dos medicamentos biológicos como já foi referido são os EUA, UE e Japão, havendo interesse na definição das *guidelines* para estes países/regiões, apesar de existirem diferenças entre eles. Numa perspetiva histórica a UE foi a primeira região a ter uma estrutura jurídica e uma via regulatória para aprovação de biossimilares. Em 2005 o CHMP apresentou as primeiras *guidelines* regulatórias necessárias para a aprovação de um medicamento biossimilar. Estas orientações estão em contínua atualização, devido ao conhecimento que se vai adquirindo e à necessidade de criar orientações para classes de produtos específicos. Em 2010 foram atualizadas as

guidelines que fornecem os dados necessários para poder avaliar um mAb biossimilar, ficando finalizadas em 2012 (Wang & Chow, 2012).

A partir das orientações da UE, outras autoridades reguladoras seguiram estas orientações como referência, como foi o caso do Canadá, Singapura, Malásia, Índia, Turquia, África do Sul, Japão e Coreia do Sul (Krishnam et al., 2015; Tsiftoglou, Ruiz, & Schneider, 2013). Enquanto que o Canadá, adotou as orientações da UE sem nenhuma alteração, outras regiões como Singapura e Malásia seguiram estas *guidelines* mas com modificações (Krishnam et al., 2015). O mesmo sucedeu com as *guidelines* da OMS, no entanto, não seguem todos os requisitos exigidos.

Os EUA é o país onde há maior interesse de entrada dos biossimilares por parte da indústria farmacêutica. Em 2010 criou-se a primeira via jurídica com a lei BPCI. A via regulatória abreviada para aprovação de um biossimilar nos EUA é através da aplicação 351 (k) da lei Public Health Service act (PHS) (Camacho, Frost, Abella, Morrow, & Whittaker, 2014). Contudo, só em 2012 a FDA lançou três documentos de orientação para desenvolver um biossimilar, sendo estes três documentos respetivamente, “*Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product*”, “*Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product*”, “*Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009*” (Wang & Chow, 2012). As diretrizes são parecidas com as da UE, no entanto, adicionam o conceito de “*Interchangeability*” que define a possibilidade de substituição direta de um medicamento biológico de referência pelo seu biossimilar, por parte do farmacêutico sem intervenção do clínico (GPhA; Hospira, 2015). A FDA exige a utilização da ciência do estado-da-arte para a revisão e aprovação de um biossimilar, utilizando os métodos analíticos padrão que são usados para todos os medicamentos biológicos (GPhA, 2015). Há necessidade de estudos analíticos para garantir a elevada similaridade com o produto de referência, ensaios não clínicos e clínicos (farmacodinâmica, farmacocinética, imunogenicidade) de forma a garantir a segurança, pureza e potência do produto biossimilar (GPhA, 2015). Tanto a EMA como a FDA permitem a extrapolação clínica, isto é, um medicamento biossimilar ser aprovado para indicações clínicas sem terem ainda sido realizados ensaios clínicos, mas com uma forte justificação científica, fomentada numa extensa análise laboratorial e comprovação do elevado nível de similaridade (Bennett et al., 2014; Ramachandra, Bukofzer, & Skeens, 2015). Fazendo uma analogia ao “*Orange Book*” para os medicamentos genéricos, em setembro de 2014 a FDA aprovou o “*Purple Book*” onde está mencionada

a listagem dos produtos biológicos licenciados incluindo os biossimilares permutáveis (Huzair & Kale, 2015).

Nos países emergentes em relação às agências regulatórias e aos critérios de aprovação de um biossimilar, há diferenças substanciais, que posteriormente vão condicionar a sua aprovação em mercados mais regulamentados, sendo considerados mercados semi-regulamentados (Bennett et al., 2014; Tsiftoglou et al., 2013). Estas diferenças vão desde a seleção do produto biológico de referência aos dados exigidos para realizar os ensaios de comparabilidade e local de realização dos ensaios clínicos. Em alguns países emergentes exige-se que o biossimilar seja desenvolvido localmente, e os ensaios clínicos incluam a população local. Contudo a população utilizada pode não ser representativa para o estudo, havendo diferenças de prevalência de patologias de região para região. Como os medicamento originais não são totalmente reembolsados, a realização de ensaios clínicos permite o acesso gratuito destas terapêuticas à população local (Tsiftoglou et al., 2013). Todas estas condicionantes conduzem a uma errada atribuição da designação biossimilar, sendo mais corretamente denominados “biológico não comparável” (Roche, 2014a). Os “medicamentos biológicos não comparáveis” desenvolvidos em países emergentes adicionam uma maior precaução em relação à segurança para os doentes, o que condiciona a sua aprovação em regiões com altas exigências a nível de regulamentar, como é o caso dos EUA, UE, Canada e Japão. A título de exemplo, na Índia a aprovação da via regulatória de biossimilares ocorreu em 2012, contudo nessa altura já existiam 20 “biológicos não comparáveis” aprovados pela via regulatória de medicamentos biológicos (Bennett et al., 2014).

Devido a esta divergência de critérios, em 2010 a OMS criou uma *guideline*, com o objetivo de harmonizar a nível mundial princípios de aceitação para o licenciamento dos produtos biossimilares em comparação com o produto biológico de referência, na base de um processo completo (Wang & Chow, 2012). Qualquer empresa ao desenvolver um biossimilar com base nas diretrizes da OMS dá a garantia que é um biossimilar.

As diretrizes da OMS denominam-se *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* (SBP) e baseiam-se em conceitos chave e princípios básicos. A abordagem de avaliação deve ser realizada passo-a-passo, numa sequência lógica de três passos, iniciando-se pela caracterização dos produtos ao nível da qualidade, seguindo-se os ensaios não clínicos (*In vitro* & *In vivo*) e clínicos. Na secção da qualidade, quanto maior for a consistência da caracterização molecular, a robustez do método de fabrico e o exercício de comparabilidade com o medicamento de referência, maior a possibilidade

de uma diminuição das exigências dos ensaios não clínicos e clínicos. No entanto se forem detetadas diferenças nos ensaios de comparabilidade entre o biossimilar e produto biológico de referência selecionado, as exigências dos ensaios não clínicos e clínicos aumentarão, dependendo também da classe do produto biológico.

Os ensaios não clínicos e clínicos devem ser realizados caso-a-caso, dependendo da classe de molécula que se está a analisar. A escolha do produto biológico de referência poderá estar licenciado em outro país, no entanto necessita de critérios adicionais. Após demonstração da similaridade nos ensaios de qualidade (caracterização físico-química e biológica), a realização de ensaios de farmacocinética, farmacodinâmica e ensaios clínicos randomizados controlados e preferencialmente duplamente cegos, são necessários os dados de imunogenicidade (Scheinberg & Kay, 2012). Deve ser apresentado um plano de gestão de risco, e de farmacovigilância. Assim, o órgão regulador avaliará os dados de comparabilidade (qualidade, não clínicos & clínicos), o plano de gestão de risco e o plano de monitorização de forma a decidir se o medicamento biossimilar poderá ser aprovado.

A aprovação das *guidelines* da OMS tornou-se um passo importante para a harmonização global a nível da avaliação de produtos biossimilares, permitindo tanto os órgãos reguladores como as empresas da indústria farmacêutica, entenderem o que é exigido por lei para aprovação de um biossimilar, uma vez que existem diferenças no âmbito das orientações das várias regiões, nomeadamente na escolha do produto de referência e os dados necessários para a aprovação de um biossimilar. Na UE, as *guidelines* são aplicáveis a classes específicas, como proteínas recombinantes desde interferão- α , interferão- β , EPO, FSH, G-CSF, insulinas, heparinas de baixo peso molecular e mAbs (Ibarra-Cabrera, Mena-Pérez, Bondani-Guasti, & García-Arrazola, 2013). Em outras regiões estão limitados às proteínas recombinantes (Bennett et al., 2014; Ibarra-Cabrera et al., 2013).

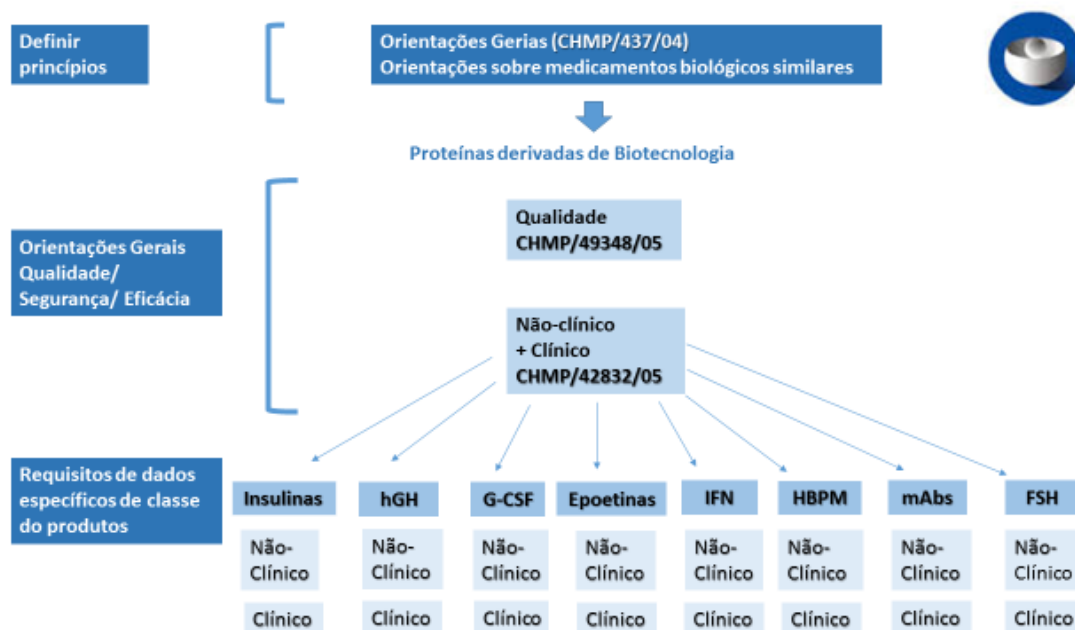


Figura 6. *Guidelines* europeias dos biossimilares, específicas para cada classe de produto biológico.

Adaptado de (McCamish & Woollett, 2011)

A introdução dos biossimilares em zonas regulamentadas apresenta uma variação de preço em relação ao medicamento de referência, que difere de região para região. Torna-se um fator importante a ter em conta na estratégia de uma empresa que pretenda desenvolver um biossimilar. Esta diferença de preço vai estar diretamente relacionada com o impacto nesse país em termos de poupança para os sistemas de saúde, acessibilidade da medicação aos utentes e com a velocidade de penetração destes medicamentos no mercado.

Na UE a redução de preços ronda os 20-30%, havendo variações por região e por classe terapêutica. A título de exemplo, na Noruega foi proposto um desconto de 70% para o biossimilar do infliximab, um valor acima das expectativas, o que poderá influenciar o preço noutras regiões (GaBI Online, 2015e). Nos EUA o biossimilar do filgrastim teve uma redução de 20%, na China o desconto é em média de 60% em comparação com o medicamento de referência. No Japão o desconto é de 70%, uma vez que as *guidelines* não exigem ensaios clínicos, sendo um mercado muito interessante para os biossimilares (Bennett et al., 2014). Nos países da América Latina, os descontos dos biossimilares também apresentam variações. No Brasil, a redução de preço necessária para haver uma adesão aos biossimilares seria entre 15%-30%, na Argentina por sua vez, este valor seria

de 20%. No entanto se esta redução for superior a 20%, serão implementadas medidas de restrição da utilização do medicamento de original. Já no México a diferença de preço não apresenta uma variação superior a 5%, uma vez que a via de aprovação do biossimilar é idêntica a do medicamento original (Sandoff, Pinheiro, & Azevedo, 2015). Para as Instituições Públicas a escolha do medicamento ocorre sobre a forma de leilão, não ocorrendo uma variação de desconto superior a 5% (Sandoff et al., 2015).

O impacto económico da entrada dos biossimilares é muito variável, podendo não se tornar relevante, dependendo da penetração dos medicamentos biossimilares e da estratégia das empresas de medicamentos biológicos originais. Estas empresas poderão fazer descontos dependendo do volume de medicamentos adquiridos, de forma a manter a quota de mercado (Hirsch & Lyman, 2014). Os reduzidos descontos praticados pelas empresas de biossimilares permitem uma fácil competição das empresas de medicamentos biológicos originais (Munsch, 2014). A título de exemplo, e como demonstrado na figura 8, no cenário 1, se o custo de cada tratamento for 1000 euros, e se forem tratados 100 doentes com medicamento biológico de referência, a indústria poderá fazer um desconto de 25%, devido ao grande volume de medicamentos adquiridos, ficando cada tratamento em 750 euros. Em contrapartida de acordo com o cenário 2, se implementarem medicamentos biossimilares com desconto de 40% associado a uma penetração de mercado de 20%, tratam-se 20 doentes, com custo de tratamento a 600 euros. No entanto os restantes 80 doentes são tratados com o medicamento original, mas sem desconto, ficando a 1000 euros cada tratamento. Assim o tratamento só com medicamentos originais e com biossimilares apresenta um custo de 75,000 euros e 92,000 euros respetivamente. Na análise final a introdução dos biossimilares apresenta um custo incremental superior a 23% (Hirsch & Lyman, 2014).

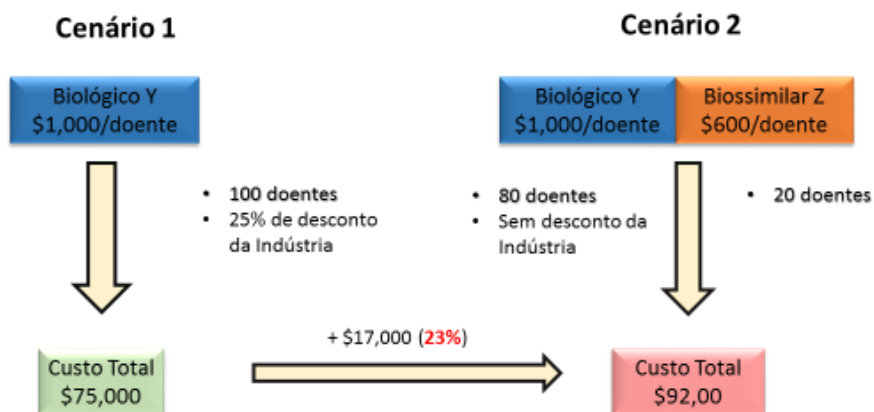


Figura 7. Cenário 1 tratamento só com medicamentos biológicos originais vs. Cenário 2 em que há 20% de penetração dos biossimilares. Análise dos custos da terapêutica nos dois cenários, com e sem desconto por parte da indústria farmacêutica. Adaptado de (Hirsch & Lyman, 2014)

2.4. Redução dos custos: Medicamentos genéricos vs. Biossimilares

O impacto que a aprovação da lei *Hatch-Waxman act*, em 1984, teve para os SNS e para a acessibilidade dos medicamentos aos doentes foi enorme. Há três décadas que os medicamentos genéricos estão implementados no mercado, em 2014 nos EUA, a taxa de substituição por medicamentos genéricos alcançou os 86% (Thayer, 2014). Estes números estão associados a uma grande poupança para os doentes e para todos os pagadores dos EUA. Entre 2004 e 2013 gerou-se uma poupança de 1.5 trilhões de dólares para os EUA com a introdução dos genéricos, sendo que só em 2013 os genéricos permitiram uma poupança de 239 bilhões de dólares (GPhA, 2014).

Esta lei (*Hatch-Waxman act*) foi um sucesso permitindo um aumento da adesão terapêutica por parte dos doentes e uma grande poupança de recursos para os pagadores. Por outro lado a poupança gerada permitiu o investimento na inovação para novos produtos farmacêuticos (Erwin & Fuhr, 2013). Os EUA são o maior mercado de medicamentos genéricos e ao mesmo tempo os maiores em inovação (GPhA, 2014).

A introdução dos genéricos permitiu a possibilidade de investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D) nos primeiros 25 anos após a introdução da lei *Hatch-Waxman act*, tendo aumentando os gastos em I&D 3 a 6 vezes. Em 2013, 400

moléculas estavam em desenvolvimento só nos EUA, havendo um aumento de 40% desde 2005 (Thayer, 2014). Nesta medida a introdução dos genéricos permitiu uma reformulação da estratégia da indústria farmacêutica, posicionando-a no desenvolvimento de novas moléculas. Como exemplo, a estratégia da empresa Eli Lilly face à grande onda de genéricos que iriam ser lançados no momento de expirar a patente do medicamento Prozac® (fluoxetina), foi lançar uma onda de fluxo constante de inovação (GPhA, 2014).

Transpondo esta situação da introdução dos genéricos para a recente introdução dos medicamentos biossimilares, permitirá a ocorrência de uma dinâmica necessária para diminuir os custos dos medicamentos biológicos (Erwin & Fuhr, 2013). Esta competição, por sua vez, permitirá uma poupança para os utentes, contribuintes, seguradoras, prestadores de serviços e Governos estaduais e federais, aumentando a acessibilidade terapêutica aos doentes (Camacho et al., 2014). O custo medio diário nos EUA de um medicamento biológico é de 45 dólares em comparação com 2 dólares de uma molécula de síntese (Erwin & Fuhr, 2013).

Nos EUA a criação da BPCIA foi com o intuito de trazer a competição para o mercado dos medicamentos biológicos similarmente ao que ocorreu com a lei *Hatch-Waxman act* para os genéricos e, por outro lado, estimular a inovação e o investimento das empresas na próxima geração de medicamentos biológicos originais.

Com a introdução desta lei, espera-se que nos próximos 10 anos os EUA economizem 250 biliões de dólares (Hospira, 2014b). Esta estimativa é feita com base na queda de patentes de 11 medicamentos biológicos e dependendo da velocidade de introdução dos biossimilares e da aceitação da extrapolação clínica (Erwin & Fuhr, 2013; Ramachandra et al., 2015). Por outro lado, depende muito da atitude dos clínicos perante os biossimilares, e da educação que eles têm sobre o tema, existindo muitos céticos na substituição de um medicamento original por um biossimilar (Farfan-Portet et al., 2014).

Na UE espera-se que a poupança em custos alcance um valor entre 16-43 biliões de dólares em 2020 (GPhA, 2015). Esta variação de valor de poupança está dependente de fatores como uma baixa penetração e mínima redução dos preços, contra uma alta penetração dos biossimilares nos mercados, juntamente com uma máxima redução dos preços esperados (Farfan-Portet et al., 2014).

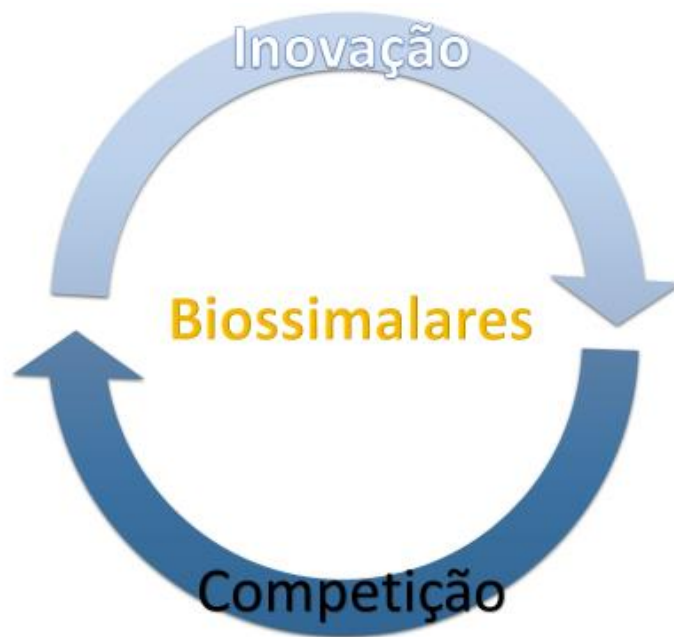


Figura 8. Impacto da entrada dos biossimilares no mercado, aumentando a competição que por sua vez impulsiona a inovação.

3. Países a desenvolver biossimilares

3.1. Europa

3.1.1. Rússia

Na Rússia existe uma grande utilização e aceitação por parte dos clínicos dos medicamentos genéricos. O mercado dos genéricos estava estimado em 3.5 bilhões de dólares, sendo a nível mundial um dos mercados com um crescimento mais rápido. É sabido que os medicamentos biológicos são muito mais dispendiosos e apresentam um grande impacto orçamental para o SNS. Por isso mesmo o Governo russo está bastante disponível para discutir a substituição destes medicamentos mais dispendiosos por medicamentos mais económicos, similaremente ao que ocorreu com os medicamentos genéricos (Life Science Lider, s.d.-b).

A empresa com maior impacto no mercado russo é a Biocad, que apresenta vários biossimilares, especificamente epoetinas, G-CSF, interferões β -1a, e mais recentemente um mAb AcellBiaTM (rituximab), estando também em desenvolvimento a versão biossimilar do bevacizumab e trastuzumab. A prioridade da empresa Biocad é o mercado local, mercados da América Latina e Ásia, não dando prioridade à UE e EUA (Life Science Lider, s.d.-b). Até 2014 a versão original do rituximab detinha o monopólio do mercado russo. Após ser lançado o AcellBiaTM (rituximab) este ganhou grande parte da quota de mercado, tendo alcançado um valor de vendas em 2014 superior a \$155 milhões de dólares, representando 80% do mercado do rituximab. É a empresa líder a nível mundial a comercializar a versão biossimilar ou “biológico não comparável” do rituximab, trazendo não só um grande impacto para a população local, mas também para o setor da saúde, ficando menos dependente da importação (BiosimilarsNews, 2014b; Prnewswire, 2015).

3.2. Ásia

No Médio Oriente os países que têm empresas com capacidade de desenvolver biossimilares e de proporcionarem um impacto importante nos mercados doméstico e a nível global são a Coreia do Sul, Índia e China. Principalmente na Índia e na China, as

empresas com *know-how* para desenvolver biossimilares têm o intuito de comercializar estes medicamentos para o mercado local, de forma a disponibilizar terapêutica a esta população.

Demograficamente, a Índia é o segundo país a nível mundial mais povoado. Dessa forma necessita de terapias a preços mais acessíveis para responder às suas necessidades (Life Science Lider, s.d.-b). Em 2012 o mercado indiano estava avaliado em 14.3 biliões de dólares, com uma taxa de crescimento anual de 15%. Mais de 50 “biológicos não comparáveis”, estão comercializados no mercado indiano, existindo mais de 27 empresas a fabricar estes medicamentos, contudo devido ainda às confusões existentes a nível regulamentar, as empresas indianas estão mais interessadas em competir no mercado local do que em posicionar-se no mercado global (Life Science Lider, s.d.-b). Estas empresas conseguem produzir “biológicos não comparáveis” a um baixo custo, tendo pessoas altamente qualificadas para desempenhar funções específicas (GaBI Online, 2014c; Lahiri & Agrawal, 2012).

As empresas com maior impacto no mercado indiano são os Laboratórios Dr. Reddy, Biocon, Intas Pharmaceuticals, Laboratorio Ranbaxy, Zydus Cadila, Cipla, e Zeno Tech (Huzair & Kale, 2011).

Os Laboratórios Dr. Reddy já lançou no mercado indiano e noutros mercados emergentes quatro “biológicos não comparáveis”: RedituxTM (rituximab), GrafeelTM (filgrastim), CrespTM (darpoetina alfa) e PegGrafeelTM (pegfilgrastim), com redução de preços na ordem dos 50%, no qual tem sido bem-sucedido (Lahiri & Agrawal, 2012). Tem mais sete medicamentos biológicos em desenvolvimento, sendo a principal empresa indiana que poderá entrar nos mercados mais regulamentados (Lahiri & Agrawal, 2012). A empresa Biocon apresenta um amplo portefólio de “biológicos não comparáveis”, focando-se principalmente no mercado das insulinas. Tem já em comercialização a InsugenTM (rH-insulina), BasalogTM (insulina glargina), e ainda em desenvolvimento as insulinas lispro e aspart, com o objetivo de colmatar as necessidades da população asiática, no qual existe uma grande prevalência da diabetes (Biocon, s.d.).

A China é o país mais povoado a nível mundial, necessitando de uma grande quantidade de medicamentos para a população local (Life Science Lider, s.d.-b). Aproximadamente 40% dos medicamentos biológicos são “biológicos não comparáveis”, produzidos localmente, não tendo capacidade de expandir para os mercados com exigências regulamentares maiores (Lahiri & Agrawal, 2012). Na China existe uma grande limitação em termos qualitativas dos produtos biológicos e carência em termos de

competências analíticas para caracterizar os biossimilares, comparativamente com outros países asiáticos (Kudrin, 2012). Na China existem cerca de 60 empresas a disputar a quota de mercado dos “biológicos não comparáveis”, no entanto as empresas com maior impacto neste segmento de mercado são a 3SBio, Shanghai Celgene Biopharmaceutical, Beijing SL Pharmaceutical, GeneScience Pharmaceutical, Shanghai Fosun, Xiamen Amoytop Biotech e Tonghua Dongbao Pharmaceutical (Life Science Lider, s.d.-b).

Estas empresas focam-se em desenvolver “biológicos não comparáveis”, principalmente da classe dos mAbs, para abastecer o mercado doméstico, permitindo uma redução de preço significativa, de forma a disponibilizar terapêuticas para população local. O foco é maioritariamente centrado no mercado local, devido à densidade populacional.

3.2.1. Coreia do Sul

A Coreia do Sul, contrariamente aos outros países emergentes, assemelha-se mais a um país desenvolvido. Em termos regulamentares, é muito exigente, tendo *Korea Food and Drug Administration* (KFDA) seguido as *guidelines* da OMS (Suh & Park, 2011).

A Coreia do Sul falhou na tentativa inicial de expandir a produção dos medicamentos genéricos para o mercado mundial, ficando restringida ao mercado local. No entanto o mercado dos biossimilares é visto como uma grande oportunidade para este país penetrar no mercado mundial (Kyung-hwan, 2012). A empresa israelita Teva é seguida como exemplo em relação ao seu percurso no mercado dos medicamentos genéricos, querendo fazer o mesmo percurso mas no mercado dos medicamentos biossimilares (Kyung-hwan, 2012). A empresa Teva foi fundada em 1901, tendo um crescimento no mercado local na década de 40. Na década de 70 explorou o mercado global e na década de 90 expandiu o mercado internacional, chegando a 2010 como uma das empresas líderes a nível mundial no mercado dos genéricos e já com desenvolvimento de moléculas inovadoras (Teva, s.d.-c).

O alto nível regulamentar e as diretrizes de desenvolvimento de biossimilares, possibilitarão que estes medicamentos sejam aprovados em regiões com exigências regulamentares elevadas, como é o caso da UE, EUA, Japão e Canadá.

Houve uma grande aposta por parte do Governo neste mercado, tendo realizado um forte investimento na ordem dos 9 biliões de dólares para um período de 5 anos. Este projeto foi denominado como “*Pharma Korea 2020*” e tem como principal objetivo

ajudar as empresas locais a desenvolver vinte novas moléculas. Ao mesmo tempo o Governo disponibilizou incentivos fiscais, de forma a ajudar estas empresas a investir em I&D e financiou 448 mil dólares para expansão do mercado local. Como até aqui as empresas sul coreanas tinham falta de recursos em I&D, estes incentivos abriram a possibilidade de aquisição de conhecimento para desenvolver biossimilares, trazendo valor acrescentado para posteriormente alcançar o mercado dos medicamentos inovadores (Proffitt, 2013).

O Governo sul coreano tem dado condições político-económicas, incentivos financeiros e tem desenvolvido grande infraestruturas, com o objetivo de em 2020 estar no top 10 dos países que exportam mais medicamentos. Com estas medidas esperam alcançar uma exportação em 2017 no valor de 9,9 biliões de dólares e simultaneamente estar no top 5 dos países com capacidade de desenvolvimento de ensaios clínicos. Por outro lado, como existe uma grande necessidade de pessoas qualificadas, tem existido uma grande aposta no desenvolvimento de recursos humanos, para garantir o desenvolvimento de produtos de biotecnologia (Kyung-hwan, 2012). O Ministério da Economia e do Conhecimento da Coreia do Sul, prevê a criação de 120 mil postos de trabalho. Desta forma, é clara a estratégia deste país no desenvolvimento de biossimilares (Lahiri & Agrawal, 2012).

Na Coreia do Sul existem muitas empresas/ laboratórios de biotecnologia, graças aos fortes incentivos governamentais já mencionados. Há cerca de 25 empresas a desenvolver biossimilares, no entanto as que têm maior impacto neste mercado, são a Celltrion, Samsung Bioepis, LG Life Science, Hanwha Chemical, Dong-A, Green Cross, Isu ABxis, Genexine (Kudrin, 2012; Life Science Lider, s.d.-b). Como acontece nos mercados emergentes, as empresas locais estão mais focalizadas em desenvolver biossimilares para abastecer as necessidades do mercado sul coreano. No entanto, devido aos grandes incentivos governamentais, à existência de recursos humanos qualificados e a uma regulamentação similar à dos países desenvolvidos, as empresas posicionam-se para o mercado global.

A Celltrion, fundada em 2002, é a empresa mais bem-sucedida no mercado dos biossimilares na Coreia do Sul e a nível mundial. Foi a primeira empresa a comercializar o primeiro mAb biossimilar RemsimaTM (infiximab) na UE, que até ao momento tem aprovação de comercialização na Coreia do Sul, EU, Canadá, Turquia e Japão e com o intuito de entrar brevemente no mercado dos EUA (Celltrion, s.d.). No mercado local foi aprovado o HerzumaTM (trastuzumab) com indicação para o cancro da mama e cancro

gástrico metastizados, estando bem posicionado para posteriormente ser aprovado em mercados de alto nível regulamentar, reforçando a sua posição de liderança no mercado global (Celltrion, 2014b).

A empresa Samsung Biopsis que esteve sempre posicionada na área da tecnologia, entrou no mercado dos biossimilares com um investimento de 389 milhões de dólares (Erwin & Fuhr, 2013; Lahiri & Agrawal, 2012). Tem no seu *pipeline* em fase III dos ensaios clínicos, quatro mAbs (etanercept, infliximab, trastuzumab, adalimumab) e uma insulina (insulina glargina) (Samsung Bioepis, s.d.). A empresa Samsung Bioepis pode aplicar a sua experiência na área da tecnologia, adicionando suporte médico através de sistemas informáticos e funções eletrónicas de apoio aos doentes. Acrescenta um novo fator competitivo no mercado dos biossimilares (Casey, 2015).

As outras empresas estão mais focadas para o mercado local, como é o caso da Dong-A pharmaceuticals, uma empresa importante no mercado sul coreano com uma grande diversidade de produtos. Já comercializa o biossimilar do filgratim em vários países emergentes, e tem em desenvolvimento o biossimilar do trastuzumab (Lahiri & Agrawal, 2012).

3.3. América Latina

Na América Latina, os mercados líderes em produtos farmacêuticos são a Argentina, Brasil, Chile, México e Venezuela, se tivermos em conta a densidade populacional: Brasil (205 milhões), México (115 milhões), Argentina (42 milhões), Venezuela (281 milhões), Chile (17 milhões) e o Produto Interno Bruto (PIB) (Azevedo, Sandorff, Siemak, & Halbert, 2012). É necessário não desprezar a dimensão dos mercados, os fatores económicos, políticos, a capacidade de produção local e as *guidelines* implementadas em cada país para o desenvolvimento de biossimilares. Existe uma variação da designação de biossimilar consoante cada região. No Brasil é definido como “Biológico”, na Argentina “Medicamento Biológico Comparável” e no México como “Bio comparável” (Azevedo et al., 2012). Como noutros países em desenvolvimento o interesse de produzir localmente “biológicos não comparáveis” continua a ser com o fim de disponibilizar este tipo de terapêuticas à população local.

No México esperam-se grandes descontos com a entrada de “biológicos não comparáveis”, com intensão de apostar neste mercado, com previsão de crescimento num futuro próximo. A Venezuela é um país com muitas limitações para produzir localmente

“biológicos não comparáveis”, sendo a maioria dos medicamentos biológicos importados. Existe um déficit de produtos farmacêuticos na Venezuela, também influenciado pelo câmbio da moeda que condiciona as transações de matéria-prima para produção de produtos farmacêuticos. A falta de infraestruturas também condiciona a realização de ensaios clínicos, influenciando de forma negativa o tempo da sua realização.

A Argentina é um dos principais fabricantes de biossimilares na América Latina. Existe uma grande pressão financeira para aumentar o acesso dos “biológicos não comparáveis”. O Governo incentiva o desenvolvimento de “ medicamentos biológicos similares”, tendo subsidiado 20 milhões de pesos, para o desenvolvimento de mAbs (Azevedo et al., 2012).

3.3.1. Brasil

O Brasil é um país emergente com uma população superior a 200 milhões de habitantes. Os medicamentos biológicos acarretam grandes custos para o SNS, existindo grande necessidade de medicamentos para tratar a população local. Como país emergente, ao longo dos últimos anos não apresentava tecnologia suficiente nem capacidade de produzir medicamentos para suprir as necessidades do mercado doméstico. Devido à densidade populacional, em 2009 o Brasil era o 10º país a nível mundial que mais medicamentos importava (Basso et al., 2013). Dentro das classes de medicamentos, os custos com medicação especializada, mais especificamente com biofármacos, tem aumentado consideravelmente, estando dependente da importação de medicamentos para doenças graves e crônicas. Só em 2011 o Governo brasileiro gastou 4.6 bilhões de dólares em importação destes produtos farmacêuticos (Basso et al., 2013). Os medicamentos biológicos representam uma despesa para o Ministério da Saúde de 43%; contudo só correspondem a 5% de todos os medicamentos importados (Paraná Governo do Estado, 2013). Em termos de biofármacos, e com o início da queda das patentes, uma estratégia deste país passa por ter empresas com capacidade de produzir “biológicos não comparáveis”.

Nesta medida o Governo brasileiro delineou uma estratégia de incentivos às empresas locais para desenvolverem estes medicamentos, fornecendo transferência de tecnologia de outras empresas e de outros países. Com estes incentivos a estratégia do desenvolvimento de “ biológicos não comparáveis” passa principalmente pela capacidade de abastecer o mercado local, oferecendo a possibilidade terapêutica à população e ao

mesmo tempo reduzir os custos em importação. Os incentivos atraem não só as empresas locais, mas também grandes multinacionais da indústria farmacêutica, que veem como possibilidade o desenvolvimento de biossimilares e entrar no mercado brasileiro (Basso et al., 2013).

O Governo brasileiro elaborou políticas de desenvolvimento de biotecnologia, utilizando a estratégia da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Com isto o Ministério da Saúde recomendou parcerias entre os Institutos de Pesquisa Governamental e as indústrias privadas, de modo a permitir a transferência de tecnologia, para ser utilizada no Brasil. A política de PDP já permitiu a realização de 39 contratos entre indústrias público-privadas para começar a produzir medicamentos “biológicos não comparáveis” (Portal Brasil, 2014a).

No entanto o intuito do Governo brasileiro não é só permitir a transferência de tecnologia, mas também fomentar o desenvolvimento de profissionais localmente para trabalhar nesta área, através da investigação em centros universitários, na tentativa de desenvolver diferentes sistemas de expressão (Basso et al., 2013).

Em 2008, doze empresas de biotecnologia estavam registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dentro das quais sete eram nacionais (Aché, Blausiegel, Cristália, Eufarma, Fiocruz, Piodotti, Silvestre Lab).

O laboratório brasileiro BioNovis JV foi criado para desenvolver biossimilares, tendo realizado uma parceria com empresas locais (Aché, EMS, Hypermarcas e União Química). As empresas concorrentes juntaram-se com o objetivo de serem pioneiras no desenvolvimento de biossimilares no Brasil (União Química Farmacêutica Nacional S/A, s.d.). Em 2017 no Rio de Janeiro estarão construídas as primeiras instalações para a produção de biossimilares que envolveu um investimento de 550 milhões de reais. Até 2016, o Rio de Janeiro vai receber vários investimentos público-privados para laboratórios de pesquisa e unidades de produção, de forma a tornar-se um polo de biotecnologia (CIB, 2014). Espera-se que a produção local gere poupança na ordem dos 225 milhões de reais e ao mesmo tempo crie muitos postos de trabalho (GaBI Online, 2015c; Portal Brasil, 2014b).

A BioNovis depois da construção da uma grande infraestrutura, realizou duas parcerias, uma com a Jenssen Cilag e outra com a gigante empresa Alemã, Merck Serono, a 7 de novembro de 2013, com o objetivo de transferir toda a tecnologia de produção de medicamentos biológicos (Bionovis, s.d.-c; GaBI Online, 2013d; Rcmpharma, 2014a). Com estas parcerias já estão a permitir o desenvolvimento de biossimilares,

especificamente, o trastuzumab, bevacizumab, etanercept, rituximab e adalimumab (Bionovis, s.d.-b). No entanto a empresa não se limita a desenvolver medicamentos através das parcerias, tendo outro modelo de negócio, com aposta no desenvolvimento interno, como por exemplo, BNV-005 e BNV-006, com indicação para doenças auto-imunes (Bionovis, s.d.-b).

Outra parceria que segue o modelo PDP realizou-se entre o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar) e a empresa russa, Biocad, com o intuito de desenvolver o biossimilar do bevacizumab. A duração de PDP é de cinco anos, e tem como objetivo o treino das pessoas, capacitá-las para o desenvolvimento de biossimilares, reduzir o tempo de desenvolvimento e transferir a tecnologia do processo produtivo para as instalações no Paraná (Paraná Governo do Estado, 2015).

A empresa Epirus Biopharmaceutical realizou um contrato com a empresa brasileira, Orygen Biotecnologia, com o intuito de registar o biossimilar infliximab, e permitir o desenvolvimento, produção e comercialização de vários biossimilares do seu portefólio (GaBI Online, 2013a).

O Brasil está a tornar-se um dos países de grande interesse para o desenvolvimento de biossimilares por parte das multinacionais da indústria farmacêutica, graças aos incentivos governamentais (GaBI Online, 2013a). Estará entre os maiores produtores de “biológicos não comparáveis” na América Latina, com capacidade de suprir as necessidades locais. A título de exemplo, a BioNovis pretende em 2020 ser a maior empresa de biofármacos na América Latina e começar a comercializar a nível mundial a partir de 2030 (Bionovis, s.d.-a). Contudo, os “biológicos não comparáveis” que serão aprovados no Brasil, não seguem as mesmas exigências regulamentares adotadas pela EMA ou OMS, o que pode condicionar a exportação para outros países (GaBI Online, 2013d).

3.3.2. Cuba

Cuba é um país de pequenas dimensões, no entanto na área da indústria biofarmacêutica, é um grande potencial para inovação. Tem capacidade de desenvolver localmente novos produtos como “biológicos não comparáveis” de forma a ir de encontro às necessidades do SNS, para colmatar as necessidades da população local.

É sabido que parques científicos altamente desenvolvidos têm um papel importante no desenvolvimento tecnológico e científico. Historicamente em 1990 foi

criado o parque científico do Western Havana, que tinha como objetivo ligar todas as fases da cadeia de valor, desde pesquisa, desenvolvimento, produção e a parte de marketing dos produtos farmacêuticos, o que tornou Cuba como um país com organização científica para ligar ciência, fabrico e serviços. A criação do parque permitiu a Cuba desenvolver produtos farmacêuticos tanto para o mercado local como para exportação (Hechavarria Núñez et al., 2011).

Até à data de 2010 estavam licenciados em Cuba 133 produtos biológicos, dos quais 67 foram desenvolvidos e produzidos localmente. No entanto as classes terapêuticas que mais se importavam eram insulinas, e compostos peguילים. Os mAbs importados são quatro, MabThera® (rituximab), Herceptin® (trastuzumab), Avastin® (bevacizumab), Simulect (basiliximab) e só um produzido localmente pela empresa CIMAB S.A, o CIMAher® (nimotuzumab) (Cimab S.A, s.d.; Hechavarria Núñez et al., 2011). Como estes produtos biológicos são muito dispendiosos, limitam o acesso à população local.

Assim foi realizada uma parceria entre o Brasil e Cuba para o desenvolvimento de medicamentos com indicação para doenças oncológicas e auto-imunes. Esta parceria baseou-se no uso de conhecimento tecnológico, recursos humanos de qualidade e experiência de condução de ensaios clínicos por parte de Cuba e no financiamento brasileiro para a construção de infraestruturas. Esta infraestrutura contruída na Zona Especial de Desenvolvimento de Mariel (ZEDM) vai permitir que empresas brasileiras e estrangeiras possam produzir medicamento no território cubano. No final espera-se que, com a partilha de tecnologia, aumente a exportação e se diminua a importação, gerando novos postos de trabalho (Paraná Governo do Estado, 2015)

4. Estratégia da BigPharma perante o surgimento dos genéricos

Com o início da queda das patentes dos medicamentos de síntese, surgiu a oportunidade de lançar medicamentos genéricos. Os EUA foram um dos primeiros países a ter medicamentos genéricos graças à criação da lei *Hatch Waxman act* em 1984, que veio definir os critérios para registar um medicamento genérico. No entanto no início dos anos 90, as empresas só apostavam no desenvolvimento de medicamentos de marca, existindo poucas empresas neste mercado. Como existia um fluxo interessante de novos produtos as empresas conseguiam registar a preços razoáveis. O fenómeno dos genéricos estava muito limitado aos EUA e ao Norte da Europa e com pouca expressão na Europa do Sul.

Nos anos 90 o mercado dos genéricos era um negócio das grandes multinacionais especializadas em genéricos como foi o caso da Teva, Ratiopharm e Rambaxy. Sucessivamente, quando as multinacionais especializadas em produtos de investigação deram conta do crescimento dos genéricos, tomaram a opção de entrar nesse mercado. A título de exemplo a Novartis foi das primeiras empresas neste mercado. Estrategicamente, manteve toda a estrutura que tinha e fez uma subdivisão só para medicamentos genéricos, hoje reconhecida como Sandoz. Economicamente era viável, permitindo entrar no mercado dos medicamentos genéricos sem comprometer o negócio de desenvolvimento de novas moléculas.

Após a Novartis várias multinacionais adotaram esta estratégia de criar várias subunidades específicas para desenvolver medicamentos genéricos. A Pfizer criou a Park Davis, a Sanofi criou a Zentiva. No entanto nem todas as empresas seguiram este caminho. A multinacional GlaxoSmithKline (GSK) no final da década de 90 optou para não entrar no mercado dos genéricos, posicionando-se exclusivamente na inovação. A GSK mantém a mesma estratégia no momento atual. Outras empresas multinacionais como a também Merck & Co, Eli Lilly e Roche não se posicionaram neste segmento de mercado.

O mercado dos genéricos, estimulado pelas grandes multinacionais, permitiu o surgimento de outras empresas que inicialmente só se dedicavam ao desenvolvimento de medicamentos genéricos, como foi o caso da Actavis e Mylan. A estratégia das empresas passaria por, no momento em que expirasse a patente do medicamento original, serem a 1ª empresa a lançar o medicamento genérico, obtendo, em países como os Estados

Unidos, um período de exclusividade de 180 dias, permitindo ganhar quota de mercado. (Luigi Ciani, Entrevista Pessoal, 17 de Abril, 2015).

No entanto, nos EUA foi permitido que empresas com medicamentos originais pudessem desenvolver e comercializar a versão genérica do seu próprio medicamento original. A patente do antiepiléptico Neurotin® (gabapentina) da Pfizer expirava em 2001 e a empresa ganhou uma patente de produção que prolongou, permitindo o desenvolvimento da versão inovadora Lyrica® (pregabalina). Com o desenvolvimento da versão genérica da gabapentina, a sua comercialização foi possível a um preço mais competitivo que a concorrência que também estava a desenvolver a versão genérica da gabapentina (Owens, 2014). A Pfizer adquiriu a empresa Greenstone para comercializar “medicamentos genéricos autorizados”, isto é, os seus medicamentos originais desenvolvidos pela Pfizer que já tinham expirado a patente (Thayer, 2014). Outro exemplo é da empresa francesa Sanofi-Aventis que ao expirar a patente do Plavix® (clopidogrel) comercializou a versão genérica através da sua subunidade de genéricos, Zentiva. No entanto existe um mercado avaliado em cerca de 400 milhões de euros, de pequenas moléculas cuja patente já expirou, não entra na estratégia da indústria farmacêutica para desenvolver medicamentos genéricos, isto porque os preços praticados são muito baixos, não sendo lucrativo (João Vaz, Entrevista Pessoal, 03 de Junho, 2015).

A *BigPharma*, independentemente de criar subdivisões de desenvolvimento de genéricos, tomou algumas medidas estratégicas contra o surgimento dos genéricos. Apostou em novas formulações, permitindo a extensão da patente do medicamento original e adotou a estratégia da diminuição dos preços. Ao aproximar-se da queda da patente, diminuiu o preço do medicamento original, desacelerando a erosão da quota de mercado (Prnewswire, s.d.-a). Também é normal ocorrerem negociações entre a empresa do medicamento original e a empresa de genéricos, fazendo um pagamento, para que esta adie a introdução do medicamento genérico no mercado (Thayer, 2014). Empresas como a Sanofi-Aventis e GSK apostaram na estratégia de diversificação de mercados, indo para mercados emergentes e Japão, conseguindo compensar as perdas de receitas que tiveram com a queda das patentes (Jarvis, 2012). Por outro lado, a melhor estratégia era baseada na ciência, com inovação, que permitiria gerar maiores fontes de rendimento. No entanto, a inovação exige tempo, muito planeamento e capital (Prnewswire, s.d.-b).

Como o mercado dos genéricos é muito competitivo, existem muitas empresas e muitos genéricos para a mesma substância ativa, conduzindo a uma grande erosão de preço. Empresas mais pequenas têm que adotar outras estratégias, para poderem

sobreviver e ser competitivas. Neste sentido as empresas posicionam-se nos “nichos de genéricos”. Os nichos de genéricos consideram-se um mercado de grande valor, mas de baixo volume, que exige maiores competências tanto ao nível técnico como tecnológico (Mullin, 2012). Empresas que entram em mercados com elevadas barreiras à entrada, contornam a guerra de preços e podem ter margens maiores. Selecionar um segmento muito difícil de fabricar faz com que haja menor concorrência. Dentro dos nichos de mercado podemos considerar os medicamentos injetáveis, medicamentos para a saúde da mulher e medicamentos para perturbações psiquiátricas.

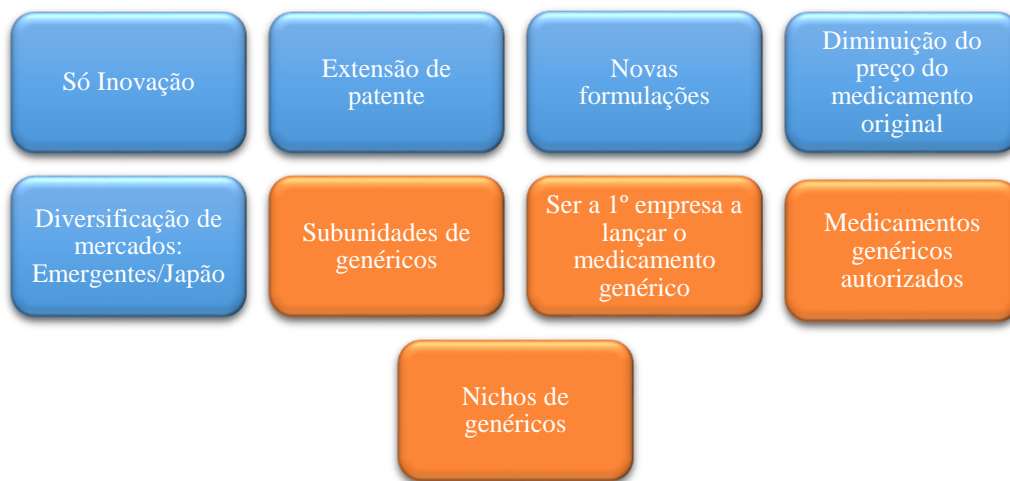


Figura 9. Estratégias da *BigPharma* perante o surgimento dos genéricos.

Os injetáveis são mais difíceis de produzir, muito mais caros e exigem maiores competências técnicas. Produzir um injetável com recipiente em ampola é mais difícil do que produzir um comprimido. Estas empresas preferem focar-se só numa área de negócio em vez de ter uma grande gama de medicamentos. No exemplo dos medicamentos injetáveis, os maiores compradores são os hospitais. Empresas focadas só numa área têm maior poder de negociação de preços com os hospitais (Mullin, 2012).

Na área das doenças psiquiátricas, como são terapêuticas de longa duração e normalmente com muitas interações medicamentosas, os clínicos quando prescrevem um medicamento genérico preferem manter o mesmo desde o início da terapêutica. Estas estratégias são uma alternativa para empresas pequenas que não podem competir com a guerra dos preços baixos (Dey & Shinghal, 2012).

Atualmente existem muitas empresas a produzir medicamentos genéricos, no entanto as quatro maiores representam 40% da quota de mercado, sendo estas a TEVA,

Sandoz, Actavis e Mylan (Thayer, 2014). Estas empresas foram criadas inicialmente só para produzir genéricos, exceto a Sandoz que é uma subunidade da grande multinacional Novartis. Estas empresas especializadas no mercado dos genéricos cresceram rapidamente e estrategicamente começaram a realizar muitas aquisições de empresas locais produtoras de genéricos. Só no ano de 2008 realizaram-se 150 negócios avaliados num valor de 70 biliões de dólares. O capital gerado permitiu que estas empresas pudessem apostar, não só em diversidade geográfica, como também noutras áreas de negócio, como o desenvolvimento de medicamentos inovadores e *Over-the-Counter (OTC)* (Jarvis, 2012; Thayer, 2014).

No início as empresas demoraram muito tempo a perceber o impacto que os genéricos iriam ter, contudo passado alguns anos houve um grande crescimento. Atualmente quando expira uma patente existe uma rápida captura da quota de mercado das versões não originais e as vendas dos medicamentos de marca decrescem rapidamente (Thayer, 2014).

É relativamente fácil uma empresa propor-se a entrar neste mercado. Os custos de produção são baixos, permitindo facilmente uma empresa produzir um medicamento genérico. Isto atrai muitas empresas aumentando a competitividade (Thayer, 2014).

Portugal foi dos últimos países a entrar no mercado dos medicamentos genéricos, o que aconteceu só por volta do ano de 2001. Em Portugal, no início a redução de preço do genérico em relação ao medicamento original estava, por disposição da lei, nos 35%, preço que garantia uma margem de lucro razoável. Quando o processo se iniciou em Portugal, as empresas interessadas em desenvolver estes medicamentos eram maioritariamente nacionais. Empresas como Labesfal, Bluepharma, Generis, Alter, foram criadas com o intuito de produzir estes medicamentos mais económicos. Muitos laboratórios portugueses começaram a registar dossiês, com a perspetiva de um grande mercado nacional dos genéricos, sendo uma grande oportunidade de substituição do medicamento original. Entre 2001-2006, o negócio era rentável, porque os preços eram relativamente elevados, permitindo boas margens de lucro. A partir de 2006, devido às medidas de redução de preço instituídas pelo Governo, as margens baixaram significativamente. Tornou-se uma situação de gestão mais desafiadora, porque as empresas davam bonificações significativas às farmácias, na ordem dos 100-200%. Estas práticas comerciais podiam as vezes gerar problemas de *stock* e por outro lado o expirar do prazo de validade, às empresas com volumes de vendas reduzidos. Este problema conduziu a grandes devoluções por parte das farmácias, de medicamentos caducados,

exigindo o valor inteiro do medicamento que foi bonificado. Empresas com baixos custos de gestão e com volumes elevados eram sustentáveis, contudo empresas que entraram entre o quinto e décimo lugar, com custos elevados de gestão e produção, depararam-se com grandes dificuldades (Luigi Ciani, Entrevista Pessoal, 17 de Abril, 2015).

Com a aprendizagem da evolução do mercado dos genéricos e as estratégias adotadas por parte da indústria, vai ser possível perceber qual a reação da indústria farmacêutica perante o surgimento dos biossimilares.

5. Estratégia da *BigPharma* perante o surgimento dos biossimilares

Com o surgimento dos biossimilares comparando com o que ocorreu com o início dos genéricos e com a experiência da evolução do mercado, torna-se interessante perceber quais as empresas que vão apostar nos biossimilares, de que forma, e quais as melhores estratégias.

A indústria farmacêutica pode ser subdividida em vários grupos, de forma a entender como cada grupo está a reagir ao mercado dos biossimilares, em função do poder económico, do *know-how* e do tempo no mercado. No topo temos a *BigPharma*, com muitos anos no mercado, com moléculas inovadoras e com grandes receitas geradas. Neste grupo englobam-se tanto as empresas que desenvolveram moléculas de síntese, como as empresas pioneiras em biotecnologia e que têm muitos dos seus medicamentos biológicos a expirar a patente. De seguida surgem as grandes multinacionais que lideram o mercado dos genéricos como Sandoz, Hospira, Teva, Actavis, Mylan (Kudrin, 2012). Outro grupo é o das empresas dos mercados emergentes, que tem algum capital e *know-how* com capacidade de desenvolver estas moléculas, contudo algumas empresas desenvolvem biossimilares e outras “biológicos não comparáveis”, que não cumprem com os *endpoints* e os ensaios clínicos. Por fim, as empresas locais de cada país, que têm como objetivo abastecer o mercado local, neste caso desenvolvem “biológicos não comparáveis”, que não estão de acordo com as *guidelines* da OMS (Alexandra Lopes, Entrevista Pessoal, 14 de Maio, 2015).

Nesta segmentação existem empresas que se dedicam exclusivamente à inovação não estando interessadas em entrar no mercado dos biossimilares. Mesmo considerando uma área importante, a legislação não é robusta o suficiente em todo o mundo e por isso não se posicionam nesse mercado, como é o caso da Roche e Bayer (Alexandra Lopes, Entrevista Pessoal, 14 de Maio, 2015) (Kudrin, 2012).

Há empresas que se dedicam à inovação mas também querem entrar no mercado dos biossimilares, como é o caso da Amgen, Biogen, Novartis/Sandoz. Outras empresas que não desenvolvem medicamentos inovadores e só pretendem posicionar-se nos biossimilares ou “biológicos não comparáveis” (Alexandra Lopes, Entrevista Pessoal, 14 de Maio, 2015). Depois existe outro grupo de empresas que estão incluídas nas *Contract Research Organization* (CRO), como é o caso da Parexel e Quintiles, que prestam serviços às empresas da indústria farmacêutica baseados em contratos (Kudrin, 2012).

Com esta segmentação vai-se tentar perceber como cada grupo de empresas está a reagir ao surgimento dos biossimilares, quais os seus interesses e ameaças e quais as barreiras que identificam para entrar neste mercado (Erwin & Fuhr, 2013).

Comparativamente ao que sucedeu com os genéricos, onde muitas empresas tinham capacidade para desenvolver o seu negócio, o mercado dos biossimilares é diferente, apresentando muitas barreiras à entrada, limitando desde já as empresas com hipóteses de desenvolver biossimilares. O investimento é alto, exige um grande *know-how*, tecnologia apropriada e o tempo de desenvolvimento é longo. Assim o número de empresas a entrar no mercado dos biossimilares será muito menor do que a dos genéricos (Erwin & Fuhr, 2013). Empresas portuguesas que estão no mercado dos genéricos deverão ter mais dificuldades, tecnológicas e financeiras, para desenvolver biossimilares (Luigi Cianci, Entrevista Pessoal, 17 de Abril, 2015).

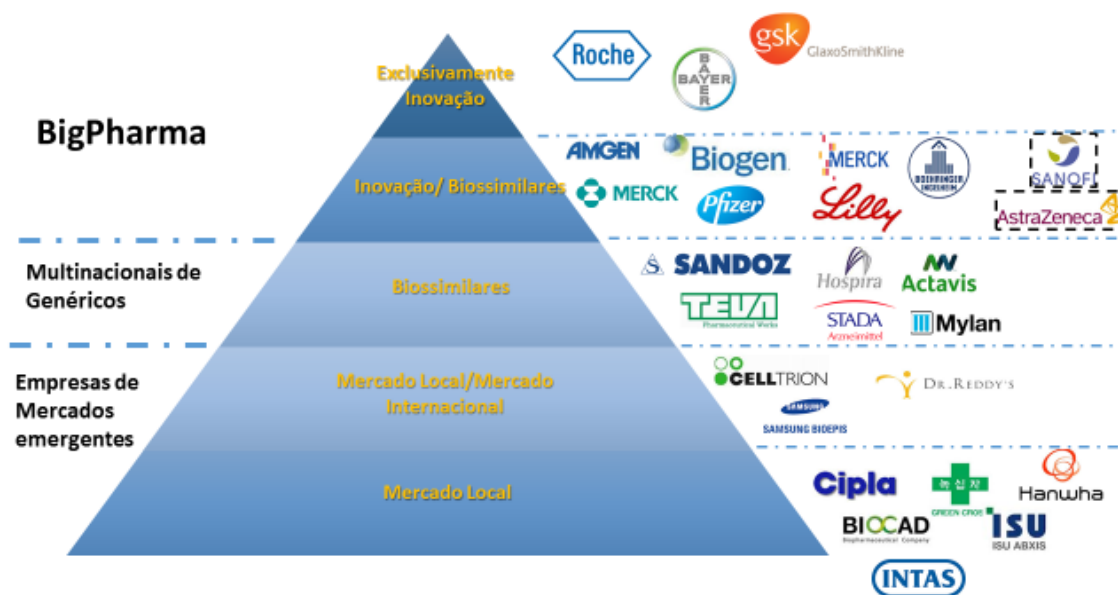


Figura 7. Subdivisão das empresas da indústria farmacêutica consoante o poder económico, *know-how* e tempo no mercado, de forma a perceber a sua estratégia perante o surgimento dos biossimilares. (Kudrin, 2012; Rickwood & Di Biase, 2013)

Empresas como a Roche que têm mAbs no seu portefólio como é o caso do Rituxan®/MabThera® (rituximab), Herceptin® (trastuzumab), Avastin® (bevacizumab) apostam na inovação trazendo valor terapêutico acrescentado para o mercado e moléculas disruptivas para determinadas áreas terapêuticas. A Roche, como empresa de inovação,

tem as moléculas *Gold Standard* no tratamento de várias patologias. Assim, no desenvolvimento de novos medicamentos, o comparador direto são as suas próprias moléculas. A estratégia passa pelo posicionamento em nichos de mercado onde as terapêuticas atualmente disponíveis não conseguem tratar os doentes (Alexandra Lopes, Entrevista Pessoal, 14 de Maio, 2015) (FiercePharma, 2013).

Em relação às terapêuticas já existentes, a estratégia passa por alterar a formulação, aumentando a comodidade do doente, poupança de tempo valioso para os profissionais de saúde ou mesmo a redução do preço do medicamento original (Erwin & Fuhr, 2013). Uma das táticas da *BigPharma* para combater o expirar da patente é estender a patente ou desenvolver novas formulações que oferecem vantagem em relação ao medicamento original (FiercePharma, 2014). A Roche aprovou a versão subcutânea (SC) do Herceptin® (trastuzumab) e do MabThera® (rituximab). A nova formulação do MabThera® (rituximab) permite uma administração rápida de 5 minutos comparativamente às 2.5 horas de infusão que era necessário com a formulação antiga (Erwin & Fuhr, 2013). Com esta alteração permite, em primeiro lugar uma maior comodidade por parte do doente, uma vez que faz administração SC em vez de intravenosa (IV), por outro lado economizam-se recursos humanos e consumíveis associados à preparação/administração dos medicamentos injetável, e por fim a dispensa da utilização dos cadeirões dos hospitais de dia (FiercePharma, 2014; Roche, 2014b).

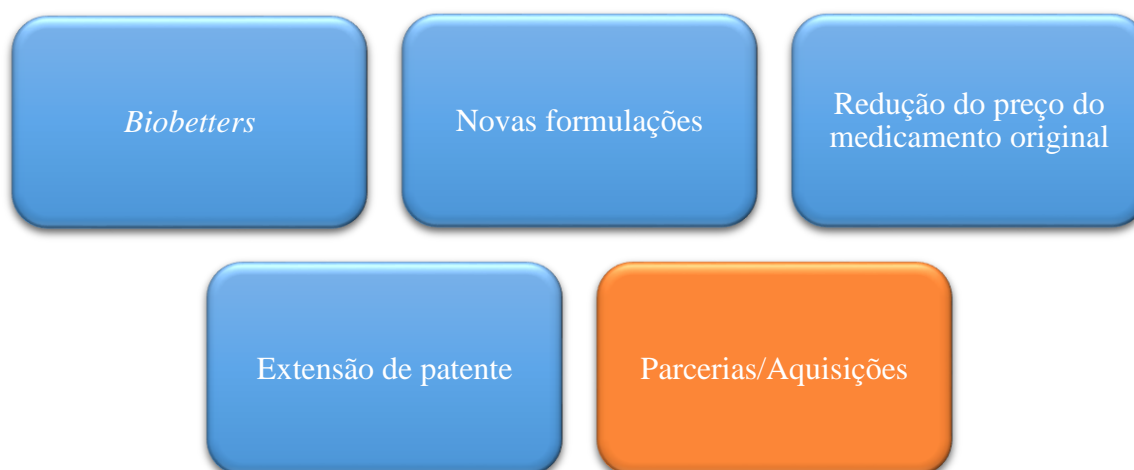


Figura 12. Estratégia da *BigPharma* perante o surgimento dos biossimilares.

Contudo a estratégia direta perante os biossimilares passa pela educação e partilha de conhecimento com os diferentes *stakeholders* (médicos, Governo e pagadores)

demonstrando a complexidade de um medicamento biológico. A educação passa por três níveis. O primeiro nível de educação consiste em explicar a complexidade de um medicamento biológico, principalmente dos mAbs, comparando-o com uma molécula simples, evidenciando as variações que existem de lote para lote e as exigências de tecnologia necessárias para desenvolver este tipo de moléculas. Um segundo nível de educação passa por explicar a diferença entre um biossimilar e um “biológico não comparável”, demonstrando os requisitos necessários para desenvolver este tipo de moléculas e a não conformidade com as *guidelines* da OMS. Num terceiro nível, explicar que mesmo seguindo as *guidelines* da OMS, existe uma grande complexidade por trás desse desenvolvimento, não estando disponível a mesma tecnologia que foi utilizada para desenvolver o mAb original. Pequenas variações no processo de fabrico podem ter um grande impacto negativo para os doentes. Neste sentido, em primeiro lugar está a segurança do doente, no qual um biossimilar não pode garantir por completo mesmo sabendo que num mAb original há sempre variações lote para lote (Alexandra Lopes, Entrevista Pessoal, 14 de Maio, 2015).

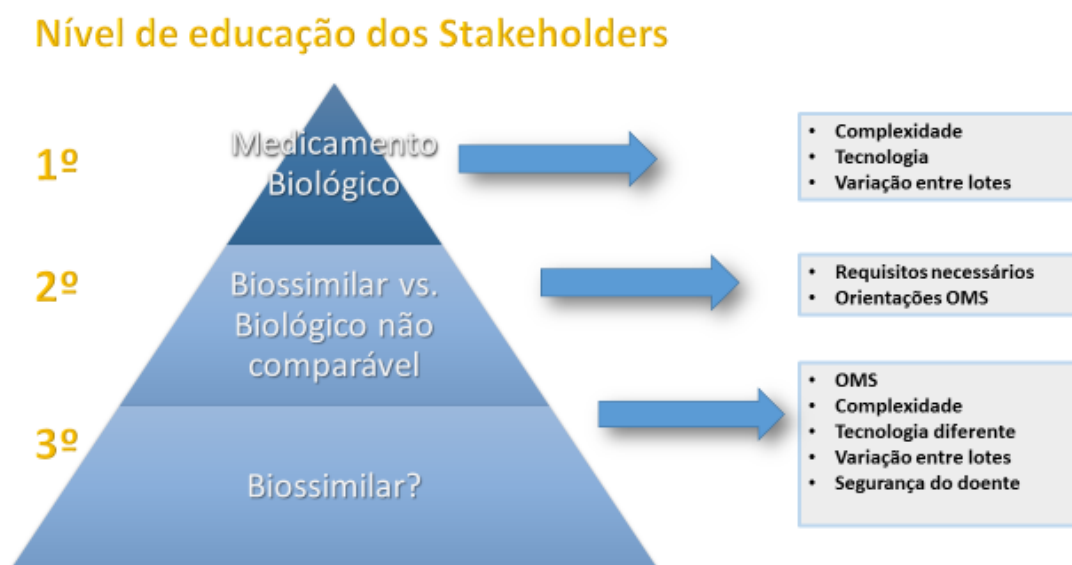


Figura 12. Educação de todos os *stakeholders*, por parte das empresas que desenvolvem medicamentos biológicos originais, em relação aos medicamentos biológicos/biossimilares/biológicos não comparáveis.

5.1. *Biobetters*/extensão de patentes

As empresas que desenvolvem medicamentos biológicos inovadores, cuja patente se aproxima de expirar, muitas vezes apostam estrategicamente no desenvolvimento de *biobetters* ou biosuperiores. As empresas posicionadas neste segmento são principalmente Novo Nordisk, Merck, Roche, Biogen, Amgen, Sanofi-Aventis, Eli Lilly e GlaxoSmithKline (Stone, s.d.). Um *biobetter* apresenta modificações da molécula original, de forma a aumentar o perfil de segurança, eficácia ou comodidade, permitindo ter uma molécula superior relativamente ao original que está no mercado, sendo desenvolvida pela mesma empresa. Normalmente as empresas apostam em diferentes técnicas como adição de alteração química, adicionando moléculas de polietilenoglicol (PEG), fazendo alterações farmacocinéticas com aumento do tempo de semi-vida da molécula; (Dubey & Dubey, 2009; Satterwhite, 2013) alterações moleculares, induzindo mutações alterando alguns aminoácidos, que tem impacto na redução da toxicidade, imunogenicidade, alterações farmacodinâmicas, aumentando a eficácia, (Beck, Cochet, & Wurch, 2010; Satterwhite, 2013) desenvolvimento de conjugado com moléculas citotóxicas para aumentar a eficácia, otimização da glicosilação que permite aumentar o tempo de semi-vida por aumento do peso molecular das proteínas, diminuição da filtração renal, aumento da atividade e diminuição da imunogenicidade (Louer, 2012). Outra estratégia de desenvolvimento de *biobetters* passa pelas tecnologias de fusão, permitindo aumentar a potência e a seletividade da molécula. Por outro lado, ao aumentar a afinidade e a potência de uma determinada proteína, consegue-se diminuir a interação com outros alvos, diminuindo os efeitos adversos e ao mesmo tempo diminuir a dosagem necessária, economizando-se recursos (Louer, 2012). Estas estratégias têm como objetivo manter a quota de mercado das suas moléculas inovadoras.

O desenvolvimento de um *biobetter* por parte das grandes indústrias farmacêuticas torna-se vantajoso em relação ao desenvolvimento de um biossimilar, na medida em que numa perspetiva regulatória é considerado um medicamento inovador. Por outro lado, sendo uma molécula inovadora mas já existindo dados de eficácia da molécula anterior, permite reduzir custos em I&D, diminuindo o risco de fracasso tanto ao nível clínico como ao nível de negociação, uma vez que já estão disponíveis os dados do medicamento original. Por outro lado como é uma molécula inovadora tem direito a patente e exclusividade de dados, 12 e 8 anos, nos EUA e UE respetivamente (GaBI Online, 2014a; Satterwhite, 2013). A realização de CRO e *Contract manufacturing*

organization (CMO) permite reduzir os custos de desenvolvimento de um *biobetter* e o tempo para submeter um novo pedido de licenciamento (Satterwhite, 2013). Por fim consegue-se comercializar o *biobetter* a um preço igual ou superior ao biológico original contrariamente ao que acontece com os biossimilares (Barry, 2014). Por outro lado a empresa ao desenvolver esta versão melhorada não necessita de esperar que a patente expire, o que trás uma vantagem competitiva (Gorham, 2015).

A *BigPharma* ao realizar parcerias com empresas mais pequenas permite a transferência de tecnologia, especificamente plataformas para gerar *biobetters*. A vantagem é que possibilita gerar vários *biobetters* em vez de somente um, sendo rentável (Gorham, 2015).

Outra estratégia muito utilizada pela indústria farmacêutica para combater a entrada dos genéricos é agora transferida para os medicamentos biológicos, passando pela extensão da patente dos seus medicamentos originais, impedido a concorrência dos biossimilares em determinadas regiões. A possibilidade de estender uma patente de um medicamento pode passar por uma alteração da forma físico-química do medicamento, a adição de uma nova indicação clínica, uma nova formulação ou uma dose fixa combinada de substâncias ativas (Dubey & Dubey, 2009). No entanto nem sempre é bem sucedida esta estratégia, podendo as agências reguladoras não considerarem uma mais valia para entrar no arsenal terapêutico, tanto para ser compartilhado e utilizado a nível da farmácia comunitária, como é o caso das insulinas, como para ser adquirido pelos hospitais (Abou-gharbia & Childers, 2013).

A título de exemplo o *blockbuster*, Enbrel® (etanercept), uma proteína de fusão, co-comercializada pela Amgen, Pfizer e Takeda estava previsto que a sua patente expirasse nos EUA em outubro de 2012 e em fevereiro de 2015 na UE (GaBI Online, 2011b). Várias empresas já estavam a desenvolver biossimilares do etanercept esperando ter um grande retorno financeiro. No entanto houve uma extensão de patente nos EUA até 22 de novembro de 2028 permitindo que o medicamento biológico fique com exclusividade de mercado de 30 anos (Erwin & Fuhr, 2013). A vantagem das empresas que usam esta estratégia da extensão da patente é que até ao ano de 2000 os pedidos de patente nos EUA não eram publicados, permanecendo em segredo até à sua conceção, sendo sempre uma surpresa para as empresas que tentam desenvolver biossimilares (Scott, 2015). Foi uma estratégia competitiva perante as empresas que desenvolvem biossimilares, mas também por outro lado foi uma má notícia para o Governo americano,

e doentes, que vão continuar vários anos com uma terapêutica dispendiosa, não tendo acesso a uma versão mais económica (GaBI Online, 2011b).

5.2. Parcerias/aquisições de empresas produtoras de biossimilares

O mercado dos biossimilares é diferente do mercado dos medicamentos genéricos, existindo muitas barreiras à entrada. Começando logo pela complexidade do processo de fabrico, dada a exigência de recursos humanos e tecnologias apropriadas para o seu desenvolvimento. A *BigPharma* ao querer posicionar-se neste mercado tem que ter em conta vários fatores e ter capacidade e recursos suficientes de forma a conseguir ter sucesso no mercado dos biossimilares. Os recursos essenciais para ter sucesso neste mercado englobam a capacidade de pesquisa e desenvolvimento, o processo de fabrico, atividades de apoio (conhecimento jurídico e bom canal de distribuição), *Marketing*, e *Lobby* (Calo-Fernández & Martínez-Hurtado, 2012; Morelli, 2013). Numa fase inicial as empresas que tencionarem entrar no mercado dos medicamentos biossimilares têm que ter capacidade financeira para investir na fase de pesquisa e de desenvolvimento dos ensaios clínicos. Como é sabido é muito mais complexo, caro e prolongado, comparativamente ao desenvolvimento de um medicamento genérico. Por outro lado é crucial ter acesso às plataformas de produção de biofármacos, de forma a garantir biossimilares de qualidade. No entanto como o mercado é muito competitivo e ainda se encontra numa fase muito primordial em relação a estes medicamentos, é necessário ter em conta mais recursos. Nomeadamente, uma rede global de *marketing* de vendas de forma a ter impacto em vários pontos do globo, e um bom canal de distribuição de forma a chegar aos locais desejados (Calo-Fernández & Martínez-Hurtado, 2012; Long, 2015). Por outro lado, *lobby* nos órgãos reguladores, Governo e os líderes de opinião pública, facilitando desta forma a aceleração do processo de aprovação da legislação e assim facilitar a substituição do produto biológico de referência (Calo-Fernández & Martínez-Hurtado, 2012).

Logo à partida todos os recursos necessários exigidos vão limitar o número de empresas com capacidade para concorrer no mercado dos biossimilares, contrariamente ao que sucedeu com os medicamentos genéricos (Morelli, 2013). No entanto nem todos estes recursos têm prioridade alta, podendo haver um fracionamento dos recursos financeiros ao longo do tempo.

Numa fase inicial e a curto prazo é necessário educar os profissionais de saúde quanto à segurança, potência e eficácia dos medicamentos biossimilares, como também ao nível do *lobby* nas instituições de saúde, Governo e líderes de opinião, juntamente com uma boa rede global de vendas. Numa fase intermédia já se espera que tanto os pacientes como os profissionais de saúde, os SNS e as agências reguladoras estejam mais sensibilizados sobre os biossimilares, provocando uma maior sensibilidade em relação ao preço e com isto maior concorrência. A longo prazo quando o mercado dos medicamentos biossimilares estiver bem implementado, a concorrência será maior e o que vai vingar é a "guerra de preços". Nesta fase é necessário gerar economia de escala em termos de produção de forma a reduzir os custos fixos e tornar-se mais competitivo, tendo ao mesmo tempo excelentes canais de distribuição (Calo-Fernández & Martínez-Hurtado, 2012).



Figura 13. Requisitos necessários para ter sucesso no mercado dos biossimilares.

Para entrar no mercado dos biossimilares onde se compete pelo preço e não pela diferenciação, e devido à complexidade e à necessidade de vários recursos, a estratégia de muitas empresas passa por realizar parcerias, JV, e aquisições, sendo este último menos frequente devido ao grande investimento e elevado risco. Muitos acordos são realizados em todas as fases da cadeia de valor, consoante as lacunas que cada empresa tem, colmatando essa necessidade, de forma a tornar-se mais competitiva no mercado perante a concorrência. Existem múltiplas estratégias por parte da indústria farmacêutica ao realizar parcerias abrangendo todas as fases da cadeia de valor, desde a necessidade de tecnologia, acordo de fabrico, ensaios clínicos e acordos de licenciamento (Emerton, 2013a).

Algumas colaborações baseiam-se na transferência de plataformas tecnológicas, permitindo à empresa ter acesso a tecnologias necessárias para desenvolver um medicamento biológico extremamente complexo. Por outro, estas tecnologias permitem uma análise detalhada dos biofármacos e ao mesmo tempo uma caracterização dos medicamentos biológicos inovadores, de forma a garantir que o medicamento biossimilar é similar ao medicamento biológico original, permitindo com isto a substituição (Emerton, 2013a). Outras empresas fazem parcerias por não ter *In-house* capacidade de fabrico para biossimilares, ou então adquirem as instalações de produção, aproveitando e produzindo em grande escala os seus biossimilares que estão em desenvolvimento (Carlos Acosta, Entrevista Pessoal, 6 de Agosto, 2015). Normalmente quem possui esta capacidade são empresas como a Amgen e Biogen, que devido ao já desenvolvimento de medicamentos biológicos originais têm toda a capacidade de fabrico para aplicar nos biossimilares (Erwin & Fuhr, 2013). Outras, devido às exigências dos ensaios clínicos, fazem colaborações com empresas de CRO, de forma a adquirem um serviço de desenvolvimento de ensaios clínicos e apoio em todas as atividades regulamentares, uma vez que existe uma grande dificuldade no desenvolvimento destes ensaios. Numa fase inicial é muito mais difícil conseguir doentes dispostos a receber a terapêutica biossimilar em vez do medicamento original, quando não há garantias de eficácia, no qual estes medicamentos tem indicação maioritariamente para doenças oncológicas como é o caso do cancro da mama. Mesmo para a indústria farmacêutica torna-se difícil ter acesso ao medicamento de referência para realizar os ensaios clínicos, por serem muito dispendiosos (Erwin & Fuhr, 2013). Por fim existem acordos para o licenciamento de biossimilares, principalmente para biossimilares complexos como é o caso de mAbs e proteínas de fusão. Estes acordos de licenciamento permitem a uma empresa ter direito a comercializar os medicamentos biossimilares em diferentes regiões, que foram desenvolvidos e produzidos por outras empresas (Emerton, 2013a).

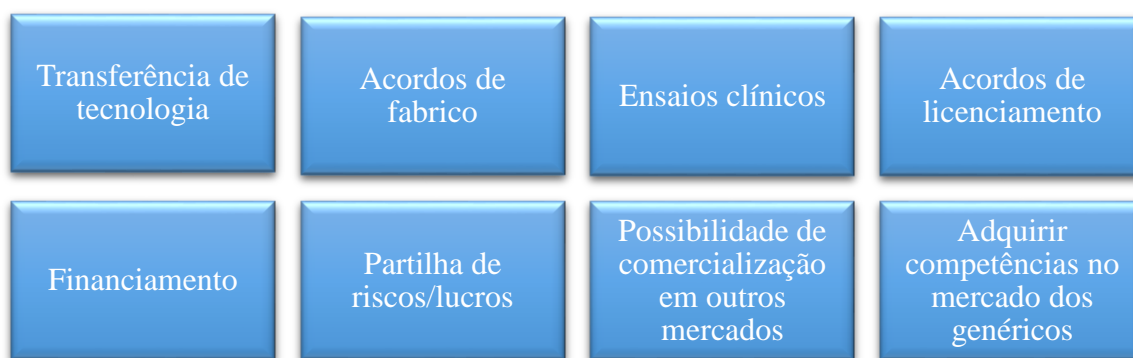


Figura 14. Objetivos das parcerias/*Joint Ventures* para desenvolver medicamentos biossimilares.

5.3. Aquisições/parcerias já realizadas e *biobetters* desenvolvidos

Com o surgimento dos biossimilares algumas empresas já desenvolveram ou têm em desenvolvimento *biobetters* para competir com o mercado dos biossimilares. Por outro lado realizam aquisições ou parcerias de forma a ter acesso aos biossimilares em desenvolvimentos.

5.3.1. Sanofi-Aventis

A Sanofi-Aventis é uma das maiores empresas multinacionais da indústria farmacêutica sediada em Paris, tendo um grande impacto na área da diabetes mellitus, principalmente no segmento das insulinas. É detentora da Lantus® (insulina glargina), insulina de ação prolongada mais vendida a nível mundial, com vendas em 2013 de 7.95 bilhões de dólares (Walsh, 2014). A patente desta insulina expirou, e a Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, uma das empresas concorrentes neste segmento de mercado, desenvolvem a versão biossimilar da insulina glargina, denominando-se Abasaglar. A Abasaglar tem AIM na UE estando já a ser comercializada no Reino Unido com um valor 20% inferior em relação a Lantus. Mais concorrentes estão neste segmento de mercado. A parceria Merck/Samsung Bioeopsis tem em fase III de ensaios clínicos em desenvolvimento a versão biossimilar da insulina glargina (BiosimilarsNews, 2015).

Estrategicamente e face às alterações neste mercado, a empresa Sanofi-Aventis desenvolveu a Toujeo, um *biobetter* da insulina glargina. A Lantus tem uma concentração de 100 U.I/ml enquanto que a Toujeo apresenta 300 U.I/ ml, tendo como vantagem terapêutica uma maior duração de ação e um perfil de segurança favorável, com menor

risco de hipoglicémias noturnas, a um preço semelhante ao de Lantus (João Vaz, Entrevista Pessoal, 03 de Junho, 2015).

5.3.2. Amgen

A empresa Amgen tinha desenvolvido o Neupogen® (filgrastim) um G-CSF utilizado nos ciclos de quimioterapia em que ocorre neutropenia, de forma a reduzir o risco de infeções. Este medicamento biológico é administrado 1 vez por dia. A empresa Sandoz desenvolveu o biossimilar Zarzio™/Zarxio™ (filgrastim), mas a Amgen de forma competitiva desenvolveu um *biobetter* Neulasta® (pegfilgrastim), que apresenta maior tempo de semi-vida, necessitando de apenas 1 administração em cada 14 dias do ciclo de quimioterapia (Gascón et al., 2013; Neupogen, s.d.; “What are biosimilars and are they important?,” 2013).

No mercado das EPO, a Amgen desenvolveu o *biobetter* Aranesp® (darpoetina alfa) a versão hiperglicosilada da Apogen® (epoetina alfa). Este *biobetter* tem a vantagem de ter um tempo de semi-vida mais prolongado associado a uma menor dosagem (Hörl, 2013).

5.3.3. Roche

A Roche é uma empresa de medicamentos inovadores, tendo alguns *blockbusters* nos quais brevemente vai expirar a patente. Desenvolveu o Pegasys® (peginterferão alfa-2a) a versão pegilada do interferão alfa-2a, indicado para doentes com hepatite C. A versão pegilada acrescenta a vantagem de necessitar apenas de uma administração por semana comparativamente à versão não peguilada em que eram necessárias três administrações por semana, mostrando também um aumento de eficácia (Carrat, F. et al., 2004). O Herceptin® (trastuzumab) com indicação para o cancro da mama e gástrico metastizados com recetores HER2 - positivo, vai expirar a patente em 2019 nos EUA e expirou em julho de 2014 na UE (BiosimilarsNews, 2014a). Várias empresas estão a desenvolver biossimilares deste medicamento biológico. No entanto a Roche/Genentech desenvolveu o *biobetter* Kadcyra® (trastuzumab emtansina), o primeiro *Antibody-drug conjugate* (ADC) desenvolvido pela Roche a ser aprovado e comercializado (Roche, 2013). Este *biobetter* e o conjugado do anticorpo monoclonal mais uma molécula citotóxica, permitindo aumentar a eficácia da terapêutica, aumentando a sobrevida global dos doentes em 5.8 meses (Romero & Gil, 2015). A Roche tem no seu *pipeline* mais de

25 ADC, mostrando uma estratégia de desenvolvimento de anticorpos monoclonais (Roche, 2013). Para o mesmo medicamento biológico, trastuzumab, a Roche desenvolveu uma formulação SC. Esta alteração de formulação acrescenta uma vantagem competitiva em relação a formulação IV, reduz o tempo de administração de 30 a 90 minutos para 2 a 5 minutos.

5.3.4. Biogen

A Biogen é uma empresa de biotecnologia com um grande *know-how* no desenvolvimento de medicamentos biológicos, especialmente com indicação na esclerose múltipla. Ao mesmo tempo dispõe de uma grande capacidade de produção deste tipo de medicamentos biológicos, tendo realizado um grande investimento em fábricas de produção de biofármacos. Tem fábricas nos EUA, Dinamarca e recentemente planeia desenvolver uma na Suíça com um investimento na ordem dos mil milhões de euros. O desenvolvimento destes projetos demora imenso tempo. A título de exemplo, a fábrica da Dinamarca iniciou o desenvolvimento em 2001 e só 11 anos depois é que começou a produzir medicamentos biológicos.

O *Core Business* desta empresa é sem dúvida a inovação, tendo também desenvolvido já *biobetters* especificamente Plegridy® (peginterferão β -1a) com indicação para esclerose múltipla, apresentando uma vantagem posológica em relação ao interferão beta-1a. No entanto a Biogen também se posiciona no mercado dos biossimilares, tendo realizado uma JV com a empresa Sul Coreana Samsung Bioepis, para desenvolver vários biossimilares, como sejam o etanercept, infliximab e o adalimumab. Esta parceria permite associar todo o *know-how* da Biogen e capacidade de fabrico, com o conhecimento tecnológico da Samsung Bioepis, permitindo que esta empresa entre também no mercado da biotecnologia.

No entanto os fatores que fazem empresas como a Biogen e Amgen entrarem no mercado dos biossimilares passa numa primeira fase por poder rentabilizar as fábricas de que dispõem, utilizando todo o *know-how* e capacidade de fabrico. Assim outras empresas que não têm esta capacidade de fabrico vão ter interesse em desenvolver os seus biossimilares nestas instalações. Por outro lado, estas empresas de inovação, cobram um alto preço pelos seus medicamentos, que vão ter um grande impacto orçamental, esgotando o orçamento para os pagadores (SNS e seguradoras). Nesta medida o desenvolvimento de biossimilares acrescenta uma responsabilidade social. Ao

desenvolver medicamentos muito dispendiosos, compensa pela vertente social através de medicamentos biossimilares de elevada qualidade com preços mais baixos, permitindo um crescimento responsável sem esgotar os orçamentos (Carlos Acosta, Entrevista Pessoal, 6 de Agosto, 2015)¹.

5.3.5. Merck Sharp Dohme

A empresa sediada nos EUA, Merck Sharp Dohme (MSD) que desenvolve medicamentos inovadores tem no seu portefólio alguns medicamentos biológicos como o IntroA[®] (interferon alfa-2b), Sylatron[®] (peginterferon alfa-2b), também se posicionou no mercado dos medicamentos biossimilares (Merck, s.d.).

A MSD realizou parcerias com empresas sul coreanas que têm imensa capacidade de desenvolvimento de biossimilares de alta qualidade, cumprindo com as *guidelines* dos países altamente regulamentados de forma a possibilitar a entrada nestes mercados. Realizou uma parceria com a Samsung Bioepis para o desenvolvimento do biossimilar das insulinas para o tratamento diabetes mellitus, mais especificamente da Lantus[®] (insulina glargina) (BiosimilarsNews, 2014c; Samsung Bioepis, 2015; Senior, 2013). A parceria permitiu à MSD entrar no mercado dos biossimilares. A Samsung Bioepis, tendo um grande *know-how* de desenvolvimento de biossimilares, com esta parceria ficou responsável por todo o desenvolvimento pré-clínico, clínico, processo de desenvolvimento, ensaios clínicos e registo. Por outro lado a MSD financia o desenvolvimento dos biossimilares, ficando com a responsabilidade de comercialização (Merck, 2013). O resultado desta parceria permite ao MSD entrar neste mercado graças ao *know-how* da empresa sul coreana, e esta como empresa de um mercado emergente tem a oportunidade de comercializar os seus biossimilares a nível mundial.

Outra parceria foi realizada com a empresa sul coreana Hanwha Chemical, com o intuito de transferir a tecnologia para o desenvolvimento do biossimilar etanercept. O contrato foi realizado com o intuito de a MSD desenvolver e comercializar o biossimilar a nível mundial exceto na Coreia do Sul e Turquia que fica na tutela da empresa sul coreana (GaBI Online, 2015d).

A MSD realizou uma aliança estratégica com a Parexel, uma empresa americana de CRO (Emerton, 2013b; GaBI Online, 2011a). A Parexel tem experiência e recursos

¹ Opinião fornecida a título individual. Carlos Acosta colaborador da Biogen Portugal

humanos para o desenvolvimento de ensaios clínicos, e na parte regulamentar acelerando o portfólio de biossimilares da MSD a entrar no mercado, tendo competências na demonstração de farmacodinâmica, farmacocinética e similaridade clínica com o produto de referência licenciado (McKee, 2013; Park, 2015). A aliança realizada com a Parexel, permite à MSD não necessitar de criar uma equipa para o desenvolvimento desse serviço.

5.3.6. Merck KGaA

A empresa alemã Merck KGaA tem uma subdivisão Merck Serono que desenvolve pequenas moléculas inovadoras e biofármacos, no qual também está posicionada no mercado dos biossimilares.

Esta empresa tem o foco de desenvolvimento de biossimilares na área da oncologia e doenças inflamatórias através da sua capacidade de pesquisa e desenvolvimento *In-house* de biossimilares e através de parcerias com outras empresas que desenvolvem biossimilares (MerckSerono, s.d., 2015). A Merck KGaA posiciona-se nos mercados emergentes, principalmente no Brasil e Índia. Desenvolveu com a empresa brasileira Bionovis uma parceria que se engloba no programa do Governo brasileiro, PDP, com o objetivo de desenvolver, produzir e comercializar medicamentos biossimilares no mercado brasileiro, através da transferência de tecnologia (Rcmpharma, 2014b). Esta parceria engloba o desenvolvimento de 6 biossimilares nomeadamente bevacizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab e cituximab. Vai também permitir à Merck KGaA entrar num grande mercado emergente como é o Brasil, no qual tem um enorme densidade populacional (GaBI Online, s.d., 2013e).

Outra parceria foi realizada com a empresa indiana, Laboratórios Dr. Reddy para o co-desenvolvimento e comercialização de biossimilares (BiosimilarsNews, 2013b). No contrato definiu-se que os Laboratórios Dr.Reddy ficam responsáveis pela fase I de ensaios clínicos, enquanto a Merck Serono com a fase III, com a partilha de custo em I&D. A Merck fica com o direito de comercialização nos países desenvolvidos e os Laboratórios Dr.Reddy nos países emergentes (BiosimilarsNews, 2012, 2013b).

5.3.7. Pfizer

A empresa multinacional Pfizer que no início apostou no mercado dos genéricos também se posiciona no mercado dos medicamentos biossimilares. No seu *pipeline* tem

em desenvolvimento 5 biossimilares nas áreas de oncologia e doenças auto-imunes, entre eles englobam-se: o infliximab, adalimumab, rituximab, trastuzumab e bevacizumab (Pfizer, s.d.).

Como o valor de mercado das insulinas é enorme e começam agora a expirar as patentes, a Pfizer em 2010 realizou uma parceria com a empresa indiana Biocon para o desenvolvimento de insulinas biossimilares, aproveitando a experiência desta empresa no desenvolvimento de insulinas e utilizando as suas estratégias de comercialização. No entanto em 2012 o contrato foi cancelado, não correspondendo às expectativas de retorno financeiro da multinacional Pfizer (Emerton, 2013b; Senior, 2013).

O foco da empresa virou-se para o desenvolvimento de mAbs biossimilares que são muito mais complexos que as insulinas, contudo ao contrário do que aconteceria com a parceria realizada com a empresa indiano Biocon, a Pfizer preferia utilizar os seus recursos *In-house* para desenvolver os mAbs. Graças à aquisição de uma das maiores empresas inovadoras em biotecnologia, com capacidade de pesquisa, desenvolvimento e com plataformas de produção, permite fortalecer a estratégia de desenvolvimento de mAbs biossimilares, gerando um valor acrescido (Calo-Fernández & Martínez-Hurtado, 2012).

Para fortalecer o seu posicionamento neste mercado, em fevereiro de 2015 a Pfizer adquiriu a Hospira, uma das maiores empresas de genéricos injetáveis e de biossimilares, num valor de 17 bilhões de dólares (GaBI Online, 2015f). Esta aquisição por parte da Pfizer permite aumentar o portefólio da empresa e a sustentabilidade farmacêutica a longo prazo. Todo o portefólio de injetáveis estéreis genéricos, de biossimilares e linhas de produção de injetáveis passam agora para a Pfizer, permitindo gerar receitas incrementais e um crescimento num curto espaço de tempo, tornando esta empresa líder em injetáveis estéreis. Por outro lado usa os recursos e capacidade comerciais da Hospira, adquirindo as competências científicas associadas à sua equipa. (Pfizer, 2015).

A Hospira está entre as três maiores empresas produtoras de biossimilares, tendo já em comercialização o InflectraTM (infliximab), NivestimTM (filgrastim), RetacritTM (epoetina zeta) e um pedido de AIM da epoetina alfa (GaBI Online, 2015f). Esta aquisição permite adquirir todo o portefólio de biossimilares, posicionando-se como uma empresa líder neste mercado.

5.4. Empresas de genéricos desenvolvendo biossimilares

Algumas empresas que desenvolvem medicamentos genéricos também se posicionam no mercado dos medicamentos biossimilares. No entanto, só as de maior poder económico entram neste mercado. Enumeram-se: Sandoz, Hospira, Teva, Actavis, Mylan, Stada, Celltrion, Cipla, Laboratorios Dr. Reddy's, Gedeon Richter (Morelli, 2013). É de realçar que as empresas que neste momento dominam o mercado dos medicamentos biossimilares são as maiores empresas de medicamentos genéricos. As três empresas que dominam este mercado são respetivamente a Sandoz, subunidade da multinacional Novartis, a Hospira, uma empresa de medicamentos genéricos injetáveis, que foi adquirida pela Pfizer e a empresa israelita Teva. Logo a seguir surgem empresas como a Stada Arzneimittel e a sul coreana, Celltrion (Long, 2015). No entanto é preciso realçar que estas empresas dominam o mercado dos medicamentos biossimilares menos complexos, como G-CSF, EPO e das hGH. Outras empresas têm um grande *pipeline* de mAbs biossimilares. No entanto, a Hospira e a Celltrion já comercializam o biossimilar do infliximab na UE (Yoo, 2014).

5.4.1. Sandoz

A Sandoz, uma subunidade da multinacional Novartis, é líder de mercado dos medicamentos biossimilares. Em 2014 faturou 514 milhões de dólares, mais 23% que o ano homólogo, tendo uma quota de mercado superior a 50% nos países mais desenvolvidos (EUA, Japão, UE, Canada e Austrália (Sandoz, s.d.-a). Tem em comercialização neste momento três biossimilares, OmnitropeTM (somatropina), ZarzioTM/ZarxioTM (filgrastim) e BinocritTM (epoetina alfa). A Sandoz foi a empresa pioneira neste mercado, sendo aprovado em 2006 na UE o 1º biossimilar OmnitropeTM (somatropina) (Long, 2015; McCamish & Woollett, 2012). Também foi pioneira nos EUA, sendo aprovado a 6 de março de 2015 o 1º biossimilar, ZarxioTM (filgrastim) (Brinckerhoff & Schorr, 2015). Esta empresa tem tido um grande crescimento neste segmento, no qual em 2013 o ZarzioTM (filgrastim) na UE, já era mais prescrito que o medicamento biológico original Neupogen[®] (Long, 2015; McCamish & Woollett, 2012). No seu *pipeline* a Sandoz tem em desenvolvimento 5 biossimilares, em fase III (adalimumab, etanercept, rituximab, epoetina alfa e pegfilgrastim) e em fase II o rituximab, mas com indicação para a artrite reumatoide.

Comercializa em 60 países e tem mais de 20 anos de experiência no desenvolvimento de biossimilares, sendo nessa altura uma empresa visionária, tornando-se atualmente na empresa líder a nível mundial. Estrategicamente tem como objetivo ser a primeira empresa a lançar os biossimilares das versões originais no momento em que expira a patente e como tem uma economia de escala em termos de produção, consegue comercializar biossimilares a um preço competitivo. Por outro lado tem grande interesse em continuar a crescer a quota de mercado nos EUA (Sandoz, s.d.-b).

5.4.2. Hospira

Hospira, uma empresa de medicamentos genéricos injetáveis e de tecnologias de infusão sediada nos EUA, está entre as três empresas com maior quota de mercado, sendo a primeira empresa americana a comercializar biossimilares (Hospira, s.d.-a). No entanto recentemente foi adquirida pela multinacional Pfizer (Pfizer, 2015). No seu portefólio a Hospira tem três biossimilares aprovados. O primeiro foi o RetacritTM (epoetina zeta) seguido do NivestimTM (filgrastim) e por fim o InflectraTM (infiximab) o mAb biossimilar do medicamento original Remicade[®] (infiximab) (EMA, 2014; Hospira, s.d.-b, s.d.-c). A Hospira realizou uma aliança com a empresa sul coreana Celltrion para submeter o pedido de autorização do infiximab na UE (Kudrin, 2012). Tem em desenvolvimento onze biossimilares nas áreas de nefrologia, oncologia, reumatologia, gastrologia e em cuidados de suporte em oncologia (Hospira, s.d.-d).

O posicionamento da Hospira para vingar no mercado dos biossimilares cinge-se em três áreas pilares de atividade. Entre elas englobe-se a I&D, ensaios clínicos e regulamentação, juntamente com estratégias nas áreas de fabrico e comercialização. Na área de atividade inicial vê como fulcral ter uma I&D robusta, seguida do desenvolvimento de ensaios clínicos de alta qualidade e ao mesmo tempo estratégias bem definidas na área regulamentar. Ao nível do fabrico, exige ter uma boa rede de contatos para poder produzir biossimilares, desenvolver produtos de qualidade e por fim garantir uma boa gestão do ciclo de vida do produto. Na área comercial, tem como alvo os mercados altamente regulamentados. Ao entrar na UE, adquire experiência neste mercado para posteriormente lançar-se com êxito nos EUA. Por fim, no lançamento do produto, poderá definir políticas de excelência ao nível dos preços e reembolso. A conjugação de todos estes fatores é teoricamente a chave para o sucesso da Hospira no mercado dos biossimilares (Ramachandra & Davies, 2013).

Por sua vez a Hospira tem tido um papel ativo, contribuindo na moldagem da regulamentação dos biossimilares e em políticas emergentes, educando sobre vários tópicos importantes, nomeadamente, biossimilaridade, produto de referência, extrapolação clínica, DCI, farmacovigilância e permutabilidade (Ramachandra & Davies, 2013). De uma forma educativa, quer sensibilizar todos os *stakeholders*, demonstrando a importância desta versão mais económica.

5.4.3. Teva

A empresa Israelita Teva é líder a nível mundial no mercado dos medicamentos genéricos, e está entre as dez maiores empresas a nível mundial no mercado farmacêutico. Também desenvolve medicamentos biossimilares estando entre as três maiores empresas com maior quota de mercado neste segmento (Teva, s.d.-e, s.d.-f). Entrou neste mercado em 2000, sendo um forte concorrente da Sandoz.

A Teva tem em comercialização 3 biossimilares, TevagrastimTM (filgrastim), o primeiro biossimilar do Neupogen[®] (filgrastim) a ser aprovado na UE. OvaleapTM (folitropina alfa) e RatiograstimTM (filgrastim) devido a aquisição da empresa Ratiopharm (EMA, 2013b; GaBI Online, 2013c; Gascon, 2012).

Para entrar neste segmento de mercado, e devido às inúmeras barreiras à entrada, a Teva definiu como prioridade aumentar a capacidade de fabrico, obter experiência no desenvolvimento clínico especializado e conhecimento na área regulamentar (Teva, s.d.-d). No mercado dos medicamentos genéricos a Teva realizou várias parcerias para a comercialização dos medicamentos genéricos principalmente nos mercados emergentes (Teva, s.d.-e). O mesmo volta a suceder para o mercado dos biossimilares com estratégias a longo prazo, realizando várias aquisições, acordos com CMO, alianças estratégicas para reforçar a sua unidade de produção e capacidade de I&D. Tem uma grande capacidade de I&D na sede em Israel. Em 2004 adquiriu a empresa Sicor sediada na Lituânia, aumentando a sua capacidade de desenvolvimento e fabrico de biossimilares, com isto acrescentando valor (Teva, s.d.-d). Em 2008 adquiriu Cogenesys, permitindo ter acesso a plataformas de aumento da semi-vida através da tecnologia de fusão de albumina recombinante, possibilitando desenvolver biossimilares com maior tempo de semi-vida. Em 2009 Teva realizou uma JV com a Lonza sediada na Suíça. Lonza é uma empresa líder em contratos exclusivos de fabrico de mAbs e proteínas de fusão, permitindo nesta medida trazer valor acrescido para as duas empresas, demonstrando com isto o forte

interesse da empresa Teva no mercado dos biossimilares (Teva, s.d.-d). No entanto acabou por não prosseguir o JV entre as duas empresas para o desenvolvimento de biossimilares (Lonza, 2013). Em 2010 adquiriu a empresa Ratiopharm permitindo aumentar a sua quota de mercado nos medicamentos genéricos e adquirir a experiência da equipa da Ratiopharm em termos regulamentares, clínicos e comerciais (Teva, s.d.-d).

Nesta medida a Teva definiu três elementos centrais na sua estratégia. Primeiro, criar uma cultura de desenvolvimento, através de uma sistema integrado de desenvolvimento, a partir da experiência no desenvolvimento de genéricos e inovação e uma cultura de ser o primeiro a entrar no mercado sempre que expire uma patente. Em segundo, ter uma grande capacidade de fabrico, graças aos recursos *In-house* associados a vários acordos de CMO e pela JV realizada com a empresa Lonza. Por fim a terceira estratégia passa por *Customer Value Proposition* (CVP) permitindo uma maior acessibilidade de cuidados de saúde a nível global e através de uma grande variedade de biossimilares em desenvolvimento. (Teva, s.d.-d). No entanto esta empresa de genéricos também investe na inovação com novos anticorpos monoclonais, *biobetters* e desenvolvimento de novas tecnologias (Teva, s.d.-a, s.d.-b).

5.4.4. Actavis

Actavis, uma empresa de medicamentos genéricos sediada na Irlanda, é uma das empresas de crescimento mais rápido na indústria farmacêutica (Scott, 2015). Uma marca sustentável no mercado dos medicamentos genéricos que está a focar-se nos biossimilares com objetivo de construir uma posição de liderança. Para isso algumas estratégias têm sido adotadas. Inicialmente, para fortalecer o seu interesse neste mercado, realizou uma parceria com a empresa de biotecnologia de medicamentos originais, Amgen, para o desenvolvimento de biossimilares. Esta colaboração permitiu associar a experiência de mais de 30 anos da empresa Amgen em I&D e fabrico de medicamentos biológicos com a experiência da empresa Actavis no mercado dos medicamentos genéricos (Amgen Biosimilars, s.d.). No seu *pipeline* tem em desenvolvimento quatro biossimilares, especificamente do trastuzumab, rituximab, bevacizumab e cetuximab (Actavis, s.d.-b). Posteriormente, em março de 2015 realizou a aquisição da empresa Allergan ficando entre as dez empresas com maior valor de receita de vendas (Actavis, s.d.-a; Scott, 2015). A empresa passou a denominar-se Allergan, fortalecendo o posicionamento nos

medicamentos biossimilares mas também em medicamentos originais (Actavis, 2015; Scott, 2015).

5.4.5. Stada Arzneimittel AG

Stada Arzneimittel AG é uma empresa farmacêutica alemã sediada em Bad Vilbel que desenvolve medicamentos genéricos e OTC. Está entre as cinco maiores empresas de medicamentos genéricos, a nível mundial (Stada, 2013). A Stada Arzneimittel AG posicionou-se no mercado dos medicamentos biossimilares, no entanto a estratégia adotada é principalmente através do modelo de licenciamento destes medicamentos de forma a aumentar o seu portefólio, selecionando parceiros altamente especializados (BiosimilarsNews, 2014e).

A empresa Stada tem em desenvolvimentos vários biossimilares para várias indicações clínicas. Em 2008 foi aprovado o primeiro biossimilar desta empresa, para ser comercializado na UE, denominando-se SilapoTM (epoetina zeta), com indicação para o tratamento da anemia associado a insuficiência renal crónica (Datamonitor, 2007; EMA, 2012). A empresa foi desenvolvendo vários contratos de licenciamento, um com a empresa canadiana, Apotex, no qual permitiu em 2014 a comercialização do GrastofilTM (filgrastim), com indicação para o tratamento da neutropenia (GaBI Online, 2013g). Realizou outro contrato de licenciamento com a empresa Gedeon Richter, para o desenvolvimento de biossimilares na área de oncologia e osteoporose, respetivamente, os biossimilares do Rituxan[®]/MabThera[®] (rituximab), Herceptin[®] (trastuzumab), e Forsteo[®] (teriparatida) (BiosimilarsNews, 2014e; Stada, 2013). Realizou mais um contrato de licenciamento com a empresa de biotecnologia MabXience para a versão biossimilar do Humira[®] (adalimumab) (BiosimilarsNews, 2014d).

5.4.6. Mylan

A empresa americana Mylan está entre as maiores empresas a nível mundial a comercializar medicamentos genéricos, posicionando-se também no mercado dos biossimilares. Para reforçar este segmento de mercado, estrategicamente, realizou em 2009 um JV com a empresa indiana Biocon, para o desenvolvimento de cinco biossimilares, entre os quais se englobam trastuzumab, pegfilgrastim, bevacizumab, adalimumab, etanercept (Mylan, 2014).

Desta parceria já resultou a aprovação da primeira versão biossimilar do Herceptin® (trastuzumab) na Índia, comercializado com o nome de Hertraz™, ficando a Mylan com os direitos exclusivos de comercialização futuramente nos EUA, Canadá, Japão, Austrália, Nova Zelândia, UE, e direitos co-exclusivos de comercialização com a empresa Biocon na Índia (BiosimilarsNews, 2013c; Mylan, 2014). Esta parceria permite ampliar o portfólio de medicamentos biossimilares estender para outras áreas terapêuticas tais como a diabetes mellitus com o desenvolvimento da versão biossimilar de três insulinas, HumaLog® (insulina lispro), NovoLong® (insulina aspártica) e Lantus® (insulina glargina), respetivamente. Ao mesmo tempo partilha os custos associados ao desenvolvimento e a introdução no mercado dos biossimilares (GaBI Online, 2013f).

5.5. Empresas que desenvolvem exclusivamente biossimilares

5.5.1. Coherus Biosciences

A Coherus Biosciences, não sendo uma empresa originalmente de medicamentos genéricos, foi fundada em 2010 focada unicamente no desenvolvimento de biossimilares para o mercado global (Coherus Biosciences, s.d.-c). Possui capacidade analítica e recursos ao nível clínico e regulamentar de forma a acelerar o processo de desenvolvimento de um biossimilar, sendo uma empresa pioneira no novo modelo de negócio.

O modelo de negócio da empresa consiste numa estratégia de parcerias. Na visão da Coherus Biosciences as empresas que têm recursos inovadores, modelos de negócio flexíveis, dinâmicos e focadas num objetivo têm maior probabilidade de ter sucesso no mercado dos biossimilares. Por isso empresas com diferentes tecnologias inovadoras, com um modelo de colaboração podem partilhar riscos e custos de forma a alcançar mais eficientemente o mercado, contrariamente ao modelo tradicional da indústria farmacêutica (Coherus Biosciences, s.d.-a).

Assim a empresa no desenvolvimento da rede de parcerias estratégicas define um modelo de colaboração no qual retêm apenas *In-house* as competências *core*, dispensando todas as outras atividades para *outsource* ou parcerias (Coherus Biosciences, s.d.-a). Seleciona parceiros de classe mundial, para cinco segmentos diferentes. Entre eles parceiros para ter acesso a plataformas de tecnologia, desenvolvimento de ensaios clínicos, fabrico, parceiros de estratégia de financiamento e investimento, e por fim

parceiros geográficos (Coherus Biosciences, s.d.-b). Selexis e Legacy biodesign LLC são os parceiros que permitem ter acesso às plataformas de ponta para biossimilares. Rentaschler é o parceiro para o fabrico dos biossimilares, tendo mais de 35 anos de experiência no fabrico de produtos farmacêuticos. Medpace é o parceiro com *know-how* no desenvolvimento clínico. Venrock e LillyVentures são sociedades de investimento selecionadas estrategicamente permitindo o financiamento e investimento para desenvolvimento, fabrico e comercialização dos biossimilares numa escala mundial. Daiichi Sankyo e Baxter International são os parceiros geográficos da indústria farmacêutica (BiosimilarsNews, 2013a; Daiichi Sankyo, 2012). Estes dois últimos parceiros englobam-se numa estratégia de licenciamento no qual permitem deter os direitos de comercialização dos biossimilares em todo o mundo exceto nos EUA, que fica na tutela da Coherus Biosciences, permitindo desta forma os biossimilares desenvolvidos terem distribuição global (Coherus Biosciences, s.d.-b).

Este modelo de negócio na visão da empresa torna-se auto-sustentável, por ter parceiros em toda a cadeia de valor, permitindo gerar um fluxo de lucro a longo prazo (Coherus Biosciences, s.d.-b).

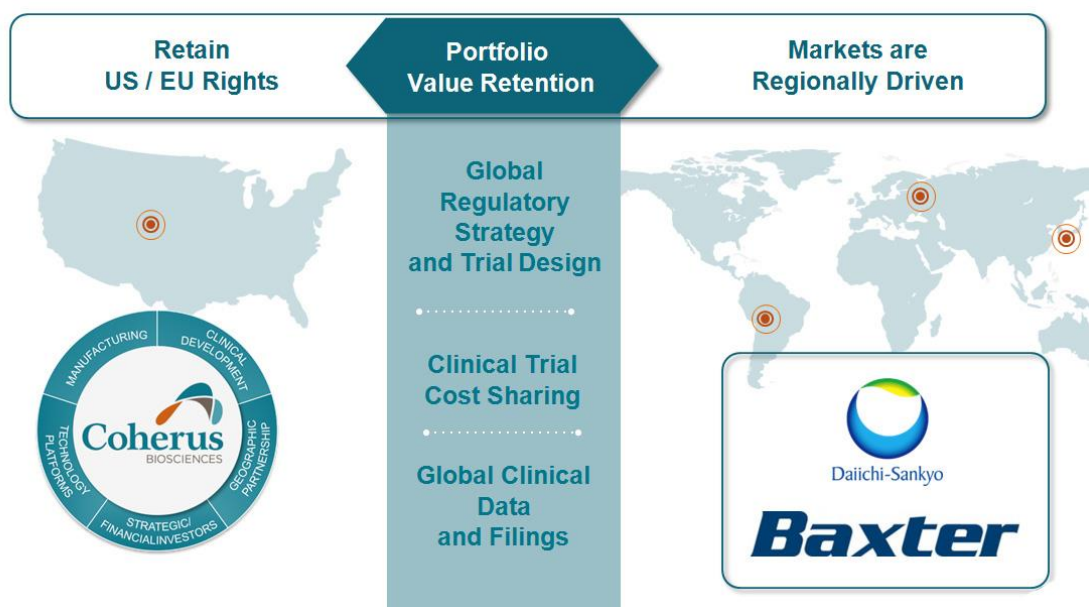


Figura 15. Modelo de negócio da empresa Coherus Biosciences, com parcerias em toda a cadeia de valor dos biossimilares. Adaptado de (Coherus Biosciences, s.d.-a)

5.5.2. Epirus Biopharmaceuticals

Epirus Biopharmaceuticals é uma empresa global com sede nos EUA, focada exclusivamente no desenvolvimento de mabs biossimilares, com o objetivo de aumentar a acessibilidade aos doentes de terapias custo-efetivas. A Epirus Biopharmaceutica tem em desenvolvimento seis mabs biossimilares, cinco com indicação para doenças auto imunes e inflamatórias englobando-se a versão biossimilar do Remicade® (infliximab), Humira® (adalimumab), Actmera® (tocilizumab), Stelara® (ustekinumab), Simponi® (golimumab) e um para doenças raras, Soliris® (ecolizumab). Similarmente a outras empresas tem no seu *pipeline* biossimilares no qual já expirou ou vai expirar a patente brevemente (infliximab, adalimumab). No entanto, esta empresa está mais focada na segunda vaga de biossimilares que aí vem, com a patente a expira por, volta de 2020 a 2025 (Epirus Biopharmaceuticals, 2015). Por outro lado posiciona-se no desenvolvimento de biossimilares para doenças rara como é o caso do biossimilar do ecolizumab com indicação para a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), acreditando que vai existir uma grande necessidade de terapêuticas mais económicas para o tratamento de doenças raras no qual têm tido um com grandes impacto para os SNS (Epirus Biopharmaceuticals, 2015; Risitano, 2015).

6. Perspetivas futuras

Algumas empresas posicionam-se no mercado dos biossimilares, uma versão mais económica do que as terapêuticas já existentes. Como foi mencionado vai permitir aumentar a competitividade, aumentando os recursos disponíveis e com isto permitir investir na inovação. A *BigPharma* e outras empresas pioneiras em biotecnologia apostam na inovação, apontando em vários sentidos. Assim numa perspetiva futura as empresas posicionam-se no desenvolvimento de medicamentos órfãos, algumas na versão genérica dos medicamentos órfãos, terapia génica, imunoterapia e em novas versões dos anticorpos monoclonais já existentes, nomeadamente em fragmentos de anticorpos monoclonais. Preve-se investimento no desenvolvimento de fragmentos de anticorpos com aplicação terapêutica para os mesmos alvos terapêuticos que os anticorpos monoclonais já existentes, acrescentando, no entanto, todas as vantagens de ter uma molécula para o mesmo alvo terapêutico mas com muito menor peso molecular (Kijanka, Dorresteijn, Oliveira, & Henegouwen, 2015; Lam et al., 2013; Maleki, Baradaran, Majidi, Mohammadian, & Shahneh, 2013).

6.1. Fragmentos de anticorpos monoclonais

Um mAb, tendo como protótipo representativo uma imunoglobulina G (IgG1), apresenta um peso molecular na ordem dos 150 *KiloDaltons* (KDa) (Chames, Van Regenmortel, Weiss, & Baty, 2009; Stanimirovic, Kemmerich, Haqqani, & Farrington, 2014). Sendo uma molécula extremamente complexa e com elevado peso molecular, no qual se torna limitante em vários fatores, desde logo pela via de administração, não permite ultrapassar todas as barreiras físicas do corpo humano. Uma diminuta penetração em vários tumores sólidos, e também limitação em passar a barreira hematoencefálica, dificulta atuar ao nível do sistema nervoso central.

Empresas têm apostado no desenvolvimento de fragmentos destes anticorpos no qual se podemos agrupar em varias categorias, desde *Single Chain Variable Fragment* (ScFv), *Diabodies*, *Heavy chain antibodies* (HcAbs), *small domain - domain antibodies* (Dabs), *Single domain antibodies* (sdAbs) ou mais conhecido por *nanobodies*, *Triabodies*, *Tetrabodies*. Por outro lado têm desenvolvido outras estratégias desde a fusão

de proteínas com fragmentos de anticorpos, fusão de imunocitocinas com fragmentos de anticorpos, fusão de fragmentos de anticorpos com proteínas de membrana. Outra estratégia passa por *Bispecific antibodies* (bsAb). Por fim o desenvolvimento de *Intrabodies* (Chames et al., 2009).

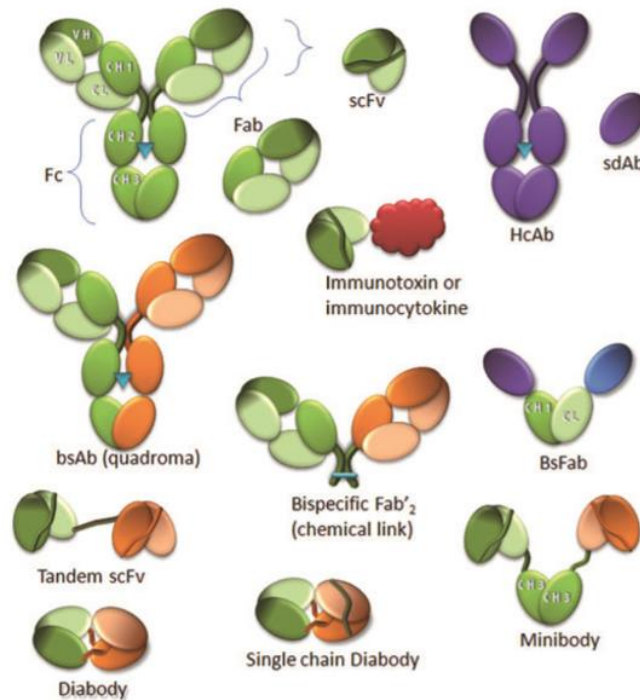


Figura 16. Diferentes estratégias de fragmentos de anticorpos. Adaptado de (Chames et al., 2009)

Como foi referido, um mAbs é uma molécula muito complexa constituída por uma cadeia leve e uma cadeia pesada, devido ao seu peso molecular acarreta algumas desvantagens. Estas desvantagens fazem com que a indústria farmacêutica tente apostar nos fragmentos de anticorpos, tirando partido das suas potências vantagens. No entanto cada tipo fragmentos de anticorpos apresenta diferente vantagem e potenciais terapêuticos distintos (Chames et al., 2009).

Os ScFv são constituídos por uma cadeia leve e uma cadeia pesada ligados por um *linker* bastante flexível. No entanto, devido ao seu peso molecular extremamente baixo, são rapidamente filtrados, tendo um tempo de semi-vida baixo (2h). Apresentam maior potencial terapêutico quando incorporados a uma molécula complexa (Chames et al., 2009).

Os *Diabodies* estão associados a um *linker* mais pequeno, apresentado um peso molecular na ordem dos 60 KDAs. Têm a vantagem de ter uma rápida penetração tecidular, uma grande retenção ao nível tecidular e uma rápida *clearance* sanguínea, possuindo um grande potencial terapêutico para a radioimunoterapia. Têm a valência de se incorporar dentro das células tumorais e direcionar os elementos radioativos para dentro delas (Roche, s.d.).

HcAbs, “anticorpos de cadeia pesada”, são anticorpos gerados a partir de tubarões e camelos, que se caracterizam por ter só cadeias pesadas, desprovidos de cadeias leves. Nesta medida apresentam um único domínio variável que gera uma grande afinidade para uma ampla gama de antígenos (Chames et al., 2009).

Small domains, provavelmente a categoria de fragmentos de anticorpos mais promissores atualmente, apresentam um peso molecular de 13 KDAs, incluindo-se neste grupo os Dab, sDabs ou *nanobodies* (Chames et al., 2009). Os *small domains* têm a vantagem de ser facilmente produzidos em leveduras e bactérias. Por outro lado os *nanobodies* apresentam uma grande estabilidade, ligam-se fortemente aos epítomos que não estão acessíveis aos anticorpos convencionais, como por exemplo os locais de ligação das enzimas. Caracterizam-se por uma grande afinidade, especificidade, facilidade de produção, e devido ao baixo peso molecular, permitem outras formas de administração sem ser IV, como SC, pensos transdérmicos (Chames et al., 2009; Farajpour, Rahbarizadeh, Kazemi, & Ahmadvand, 2014).

Têm a vantagem de penetrar a nível dos tumores muito mais facilmente e rapidamente que uma IgG. No entanto, devido ao baixo peso molecular, também acarreta desvantagens, desde logo por serem rapidamente filtrados tendo um baixo tempo de semi-vida (Kijanka et al., 2015). Para ultrapassar este obstáculo, pode-se fazer fusão com PEG ou com albuminas, aumentando o tempo de semi-vida. A albumina tem a vantagem de não ser filtrada a nível renal e não interferir com a atividade do fragmento de anticorpo no local de ligação, não afetando a atividade (Chames et al., 2009; Kijanka et al., 2015).

Os *nanobodies* são os mais promissores existindo já em fase I/II de ensaios clínicos para patologias auto-imunes como artrite reumatoide e doença de crohn. A *BigPharma* tem estado atenta neste sentido. A empresa pioneira em *nanobodies* é a Ablynx tendo realizado várias parcerias com empresas como a Merck &Co, Merck Serono, Boehringer Ingelheim, AbbVie, Novartis, Genzyme da Sanofi-Aventis, no qual tem em desenvolvimento vários *nanobodies* (Ablynx, 2015).

Triabodies e *Tetrabodies*, correspondem a uma multiplicação dos ScFv com um pequeno *linker* ou mesmo sem *linker*, formando uma molécula de maior peso molecular e com vários fragmentos, aumentando o tempo de semi-vida (Chames et al., 2009).

Fusão de proteínas com ScFv associado a atividade enzimática, convertendo uma pro-fármaco, num fármaco.

BsAbs, são anticorpos que têm a valência de reconhecerem 2 epítomos diferentes (Fournier & Schirmacher, 2013). Com a utilidade de reconhecer epítomos das células tumorais e ao mesmo tempo de células efectoras do sistema imunitário, como os linfócitos T e *Natural Killer* (NK), aumentando a eficácia da terapêutica (Fournier & Schirmacher, 2013; Stanimirovic et al., 2014). Também têm surgido aplicações dos bsAbs com finalidade terapêutica de passar a barreira-hematoencefálica, graças à valência de reconhecer dois epítomos, um para o alvo terapêutico, e outro para os recetores mediados por transcitose, que vão permitir a passagem deste anticorpo pela barreira-hematoencefálica (Stanimirovic et al., 2014).

Por fim algo muito promissor para a indústria farmacêutica são os *intrabodies*, que, desenhados intracelularmente, são desenvolvidos para diferentes antígenos que são formados intracelularmente, apresentando uma grande afinidade para a conformidade nativa da proteína, tendo um grande potencial terapêutico para doenças neurológicas como, parkinson, alzheimer e doença de huntington (Chames et al., 2009).

6.2. Medicamentos órfãos

Outra área de foco da indústria farmacêutica passa por desenvolver medicamentos órfãos. Estes medicamentos são indicados para doenças raras, que se classificam como uma doença que não afeta mais do que 5 pessoas em cada 10 mil na UE (Klug, Celis, Carr, & Reinhardt, 2012). Até aqui a indústria não se focava neste segmento de mercado, porque devido ao reduzido número de doentes com determinada patologia não era viável desenvolver estas terapêuticas, no qual o retorno financeiro não suporta todo o investimento aplicado.

Houve uma mudança de paradigma. Até aqui a indústria farmacêutica focava-se no desenvolvimento de *blockbuster*, para patologias que afetavam um grande número de pessoas. No entanto tem havido recentemente um interesse pelo desenvolvimento de medicamentos órfãos. Vários fatores estão associados a esta alteração estratégica, isto porque muitas patentes de *blockbusters* estão a expirar, originando grande

competitividade dos medicamentos genéricos e biossimilares e o desenvolvimento de ensaios clínicos acarreta altos custos. Todos estes fatores fizeram alterar o tradicional modelo de negócio de desenvolvimento de *blockbusters* (Kakkar & Dahiya, 2014). Surge assim o interesse em nichos de mercado, especialmente de medicamentos órfãos, no qual não só as pequenas e médias empresas estão interessadas, mas também a *BigPharma* (Kakkar & Dahiya, 2014).

Mais fatores têm estado associados a este crescente interesse no desenvolvimento de medicamentos órfãos. Como já foi referido, o expirar das patentes, o menor número de medicamentos inovadores em desenvolvimento, pouca inovação para doenças já bem estabelecidas, um grande crescimento na área da biotecnologia e o surgimento de avanços na área de biologia molecular (Kakkar & Dahiya, 2014). A associar a esta conjuntura vários incentivo têm sido aplicados (Kinch, Merkel, & Umlauf, 2014). Foram introduzidas várias legislações em diferentes países que estimulam o desenvolvimento de medicamentos órfãos (Coté, Xu, & Pariser, 2010; Kakkar & Dahiya, 2014). Dentro dos vários incentivos, o mais importante é o da exclusividade de mercado. Na UE previne o surgimento de outra aplicação para exclusividade de mercado, para a mesma indicação terapêutica, quando já há um produto no mercado, ou permite estender a exclusividade de mercado do medicamento já existente (Kakkar & Dahiya, 2014). Acontecendo muitas vezes produtos obterem designação de medicamentos órfãos para a mesma indicação clínica, só o primeiro obtém exclusividade de mercado durante 10 anos na UE e 7 nos EUA após aprovada a AIM (Hall & Carlson, 2014; Joppi, Bertele, & Garattini, 2013).

Até aqui não havia interesse no desenvolvimento de medicamentos órfãos por parte da indústria, no qual o retorno financeiro obtido pelos medicamentos órfãos não compensava o investimento aplicado no desenvolvimento deste tipo de medicamentos. Outros incentivos favorecem o desenvolvimento deste medicamento, desde logo, o menor tempo e menor número de doentes necessários no desenvolvimento de ensaios clínicos. O tempo médio desde a fase II até ao lançamento do medicamento órfão é de 3.9 anos, comparativamente a 5.42 anos dos medicamentos não órfãos (Meekings, Williams, & Arrowsmith, 2012). O sucesso regulatório de uma aplicação de um medicamento órfão é 5% superior a um medicamento não órfão (Kakkar & Dahiya, 2014; Meekings et al., 2012). Os custos de uma fase III são só 25% dos custos de desenvolvimento de um medicamento não órfão, sendo o número de doentes necessários em média 528 vs 2234 (Kakkar & Dahiya, 2014). A capacidade de negociação por parte dos pagadores é menor, as margens de um medicamento órfão são em média de 80%, cinco vezes superiores a um

medicamento não órfão. Todos estes fatores fazem com que a indústria farmacêutica se esteja a posicionar neste mercado. Isto é notado pelo *Compound Annual Growth Rate* (CAGR) entre 2001-2010 do mercado dos medicamentos órfãos, sendo 25.8% comparativamente a 20.1% dos mercados dos medicamentos não órfãos (Kakkar & Dahiya, 2014; Meekings et al., 2012). Prevê-se que o valor de crescimento continue a ser superior entre 2010 e 2030, em relação aos medicamentos não órfãos (Kakkar & Dahiya, 2014).

A maioria das empresas farmacêuticas têm no seu portefólio em desenvolvimento medicamentos órfãos. Empresas envolvidas no desenvolvimento destes medicamentos englobam a Novartis, GSK, Pfizer, Sanofi-Aventis, J&J, Merck &Co, Eli Lilly, Bayer, AstraZeneca e empresas especializadas em terapias órfãs como a Genzyme (Philippidis, 2011; Sharma, A. et al., 2010). A Pfizer e a GSK criaram uma nova subunidade especificamente para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, enquanto que empresas sem subunidade estão interessadas neste mercado (Philippidis, 2011). Têm sido realizadas aquisições e fusões, a Sanofi-Aventis adquiriu a Genzyme, a Pfizer a FoldRx e a Roche a Genentech (Kakkar & Dahiya, 2014).

7. Conclusão

Ao analisar o valor de mercado dos medicamentos biológicos e a recente vaga de expiração de patentes dos mAbs e insulinas prevê-se um futuro crescente para os medicamentos biossimilares. No entanto, inicialmente a captação do mercado por parte dos biossimilares foi muito lenta, começando com as moléculas biológicas mais simples, existindo sempre muita hesitação por parte dos clínicos em relação a estes medicamentos. Por outro lado, a redução de preço, em relação aos medicamentos biológicos originais, é relativamente baixa, na ordem dos 20-30%. Existem muitas barreiras à entrada, mas mais cedo ou mais tarde os biossimilares vão ganhar quota de mercado, sendo uma questão de tempo e de aceitação. O *switch* terapêutico não ocorrerá imediatamente para biossimilares com indicação para doenças crónicas. No entanto, doentes recém-diagnosticados iniciarão a terapêutica com medicamentos biossimilares e continuarão com esse, devido ao risco de imunogenicidade, o que impedirá a constante permutabilidade entre biossimilares. Assim a empresa que captar os doentes que irão iniciar terapêutica terão maior número de vendas, isto para biossimilares com indicação para doenças crónicas. Os biossimilares com indicação para terapêuticas de curta duração como os G-CSF, hGH e EPO irão ter grande quota de mercado. Isto já é notório em relação ao filgrastim biossimilar apresentando mais quota de mercado que o medicamento biológico original. Em 2015 a NICE já recomendou o infliximab biossimilar como primeira linha, logo é só uma questão de tempo até os próximos biossimilares serem aprovados e ganharem quota de mercado nos países mais regulamentados.

Na fase inicial a redução do preço dos biossimilares é baixa, na ordem dos 20-30%, mas ao fazer uma analogia com o que ocorreu no mercado dos genéricos, a redução de preço na fase inicial também foi baixa. No entanto na Noruega já houve uma proposta de redução do preço do infliximab em 70%. Com o amadurecimento do mercado dos biossimilares esta erosão vai aumentando.

Começa a existir uma harmonização das orientações a nível mundial, graças à criação das diretrizes pela OMS. Nos últimos anos em muitos países têm sido implementadas orientações, o que aumenta o rigor científico exigido para estes medicamentos. No entanto, muitos países emergentes como Brasil, Índia, China, vão ganhando capacidade de desenvolvimento de biossimilares para abastecer o mercado local, permitindo disponibilizar terapêuticas para essa população numerosa que até então

seria impossível devido ao elevado preço dessas terapêuticas. Contudo estes países ainda não desenvolvem biossimilares com todo o rigor exigido pela OMS, tendo dificuldade em entrar nos mercados mais regulamentados, contrariamente às empresas da Coreia do Sul que estão muito mais evoluídas nesse sentido, tendo diretrizes exigentes. Ao mesmo tempo a Coreia do Sul tem grandes apoios governamentais para se tornar numa das maiores potências em desenvolvimento de biossimilares, e assim poder abastecer o mercado global.

Várias empresas de biotecnologia que desenvolvem medicamentos biológicos originais começam a desenvolver medicamentos biossimilares, tendo todo o *kow-how* permitido desenvolver biossimilares com o maior rigor científico. Estas empresas com uma grande capacidade de fabrico aproveitam os seus recursos para desenvolver medicamentos biossimilares. Por outro lado como os seus medicamentos inovadores têm um grande impacto orçamental para os SNS, o desenvolvimento de biossimilares permite implementar uma responsabilidade social, disponibilizando terapêuticas mais económicas poupando os orçamentos governamentais. A produção de biossimilares é desenvolvida na sua maioria por parcerias ao longo da cadeia de valor. Desta forma, garante-se um maior rigor em cada fase da cadeia de valor, uma vez que desenvolver um biossimilar acarreta um maior risco comparativamente a um medicamento genérico. Assim, modelos de negócio de partilha de risco em toda a cadeia de valor poderão ter maior probabilidade de sucesso. Algumas empresas optam também pelo modelo de aquisição. No entanto este acrescenta maior risco devido ao elevado custo de desenvolvimento e à incerteza de sucesso de desenvolvimento destes biofármacos

As grandes empresas de genéricos posicionam-se agora para o mercado dos biossimilares, uma vez que o preço dos medicamentos genéricos são cada vez menores. Estas empresas com capacidade de produção em grande escala apostam agora neste mercado, sendo até agora líderes de mercado.

Numa análise ABC, os medicamentos biológicos são os que têm maior impacto financeiro. Desta forma a curto-médio prazo os medicamentos biossimilares vão ganhar quota de mercado de forma a reduzir os custos em saúde. Também o potencial de capital economizado com estes medicamentos, como ocorreu com o surgimento dos genéricos, vai permitir disponibilizar orçamento para investir em inovação. Com isto surgem terapêuticas inovadoras, eficazes e com preços elevadíssimos, havendo um investimento por parte da indústria em, por exemplo, fragmentos de anticorpos monoclonais, medicamentos órfãos, terapia génica e imunoterapia. Não poderia ser de outra forma uma

vez que se tem que premiar a inovação, financiando-a, caso contrário, as empresas não têm incentivos para desenvolver estes medicamentos inovadores, principalmente para nichos de população nos quais não se consegue suprir as necessidades terapêuticas com o arsenal terapêutico disponível.

.Nesta medida considero que o mercado dos biossimilares vai crescer, mais rapidamente daqui em diante do que foi até agora, isto porque vão expirar muitas patentes de *blockbusters*, existindo já alguma experiência neste mercado. Ao mesmo tempo muitas empresas da *BigPharma* têm no seu *pipeline* em desenvolvimento medicamentos biossimilares, o que dá garantias e confiança por parte dos clínicos em relação a estes medicamentos. No entanto, terão maior impacto em doentes *naïve*, recém-diagnosticados, enquanto os doentes já em tratamento continuarão com a sua terapêutica. Isto fará com que a erosão da quota de mercado dos medicamentos biológicos originais seja mais lenta, comparativamente com o que sucedeu aos medicamentos originais de síntese química, com o surgimento dos genéricos.

8. Bibliografia

- Ablynx. (2015). Current partnerships. Acedido em Junho 05, 2015, em <http://www.ablynx.com/partnerships/current-partnerships/>
- Abou-gharbia, M., & Childers, W. E. (2013). Discovery of Innovative Therapeutics: Today's Realities and Tomorrow's Vision. 2. Pharma's Challenges and Their Commitment to Innovation. *Jornal of Medicinal Chemistry*.
- Actavis. (s.d.-a). Actavis is now allergan. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.actavis.com/news/news/actavis-is-now-allergan>
- Actavis. (s.d.-b). Building a foundation in biosimilars. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.actavis.com/products/research-development/biologics-r-d>
- Actavis. (2015). Actavis is now Allergan. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.actavis.com/NEWS/News/Thomson-Reuters/Actavis-plc-is-now-Allergan-plc>
- Aitken, M. (2012). *The global use of medicines: Outlook through 2015*. IMS Health (p. 28).
- Amgen. (s.d.). Regulating Biosimilars. Acedido em Julho 06, 2015, em http://wwwext.amgen.com/science/regulating_biosimilars.html
- Amgen Biosimilars. (s.d.). Our commitment to biosimilars. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.amgenbiosimilars.com/amgen-and-biosimilars/our-commitment-to-biosimilars>
- Azevedo, V. F., Sandorff, E., Siemak, B., & Halbert, R. J. (2012). Potential Regulatory and Commercial Environment for Biosimilars in Latin America. *Value in Health Regional Issues*, 1, 228–234.
- Barry, F. (2014). Generation of biobetters could push out biosimilar development, says expert. Acedido em Junho 03, 2015, em <http://www.biopharma-reporter.com/Bio-Developments/Generation-of-biobetters-could-push-out-biosimilar-development-says-expert>
- Basso, A. M. M., Grossi de Sá, M. F., & Pelegrini, P. B. (2013). Biopharmaceutical and biosimilar products in Brazil: Em political to biotechnological overview. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*, 5(1), 60–66.
- Beck, A., Cochet, O., & Wurch, T. (2010). GlycoFi's technology to control the glycosylation of recombinant therapeutic proteins. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(1), 95–111.
- Bennett, C. L., Chen, B., Hermanson, T., Wyatt, M. D., Schulz, R. M., Georgantopoulos, P., ... Armitage, J. O. (2014). Regulatory and clinical considerations for biosimilar

- oncology drugs. *The Lancet Oncology*, 15(13), e594–e605. doi:10.1016/S1470-2045(14)70365-1
- Biocon. (s.d.). Biocon: India's Largest Biopharma Focused on Affordable Innovation. Acedido em Maio 28, 2015, em http://www.biocon.com/biocon_press_media_bioprofile.asp
- Bionovis. (s.d.-a). Missão, visão e valores. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://bionovisbrasil.com.br/quem-somos/missao-visao-e-valores/>
- Bionovis. (s.d.-b). Produtos em desenvolvimento. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://bionovisbrasil.com.br/produtos/em-desenvolvimento>
- Bionovis. (s.d.-c). Quer ser nosso parceiro? Entre em contato conosco e descubra como fazer parte desse projeto inovador. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://bionovisbrasil.com.br/quem-somos/parcerias/>
- BiosimilarsNews. (2011). Japanese Biosimilars Guideline. Acedido em Abril 22, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/japanese-biosimilars-guideline>
- BiosimilarsNews. (2012). Dr. Reddy's and Merck Serono to develop and commercialise biosimilars. Acedido em Junho 14, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/dr-reddys-and-merck-serono-to-develop-and-commercialise-biosimilars>
- BiosimilarsNews. (2013a). Baxter and Coherus Biosciences announce collaboration for biosimilars. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/baxter-and-coherus-biosciences-announce-collaboration-for-biosimilars>
- BiosimilarsNews. (2013b). Dr Reddy's Laboratories bets big on biosimilars. Acedido em Junho 14, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/dr-reddys-laboratories-bets-big-on-biosimilars>
- BiosimilarsNews. (2013c). Mylan&Biocon receive first Indian biosimilar approval for trastuzumab. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/mylanbiocon-receive-first-indian-biosimilar-approval-for-trastuzumab>
- BiosimilarsNews. (2014a). 2 patents down, 1 to expire: Herceptin biosimilar coming to EU. Acedido em Junho 07, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/2-patents-down-1-to-expire-herceptin-biosimilar-coming-to-eu>
- BiosimilarsNews. (2014b). Biocad's biosimilar rituximab receives approval in Russia. Acedido em Maio 28, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/biocads-biosimilar-rituximab-receives-approval-in-russia>
- BiosimilarsNews. (2014c). Merck expands deal with Samsung Bioepis to include lantus biosimilar. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/merck-expands-deal-with-samsung-bioepis-to-include-lantus-biosimilar>

- BiosimilarsNews. (2014d). STADA and mAbxience enter into negotiations over adalimumab biosimilar. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/stada-and-mabxience-enter-into-negotiations-over-adalimumab-biosimilar>
- BiosimilarsNews. (2014e). STADA in-licenses teriparatide and expands biosimilar portfolio. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/stada-in-licenses-teriparatide-and-expands-biosimilar-portfolio>
- BiosimilarsNews. (2015). Lilly and Boehringer Ingelheim launch Lantus biosimilar in UK. Acedido em Setembro 15, 2015, em <http://www.biosimilarnews.com/lilly-and-boehringer-ingelheim-launch-lantus-biosimilar-in-uk>
- Boehringer Ingelheim. (2014a). European Commission grants Lilly and Boehringer Ingelheim's insulin glargine product marketing authorisation in Europe. Acedido em Abril 15, 2015, em https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/10_Setembro_2014_insulin_glargine.html
- Boehringer Ingelheim. (2014b). FDA grants tentative approval for Lilly and Boehringer Ingelheim's abasaglar™ (insulin glargine injection). Acedido em Abril 16, 2015, em http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2014/08-18-14-fda-grants-tentative-approval-lilly-boehringer-ingelheim-basaglar-insulin-glargine-injection.html
- Brinckerhoff, C. C., & Schorr, K. (2015). Have the biosimilar floodgates been opened in the United States? *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 303–304. doi:10.1038/nrd4622
- Calo-Fernández, B., & Martínez-Hurtado, J. L. (2012). Biosimilars: Company strategies to capture value em the biologics market. *Pharmaceuticals*, 5, 1393–1408.
- Camacho, L. H., Frost, C. P., Abella, E., Morrow, P. K., & Whittaker, S. (2014). Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Medicine*, 889–899.
- Carrat, F. et al. (2004). Pegylated Interferon Alfa-2b vs for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. *JAMA*, 292(23), 2839–2848.
- Casey, D. (2015). Key strategic factors for stakeholders in the current global biosimilar market. *Drug Discovery Today*.
- Celltrion. (s.d.). Company history. Acedido em Maio 27, 2015, em http://www.celltrion.com/en/COMPANY/company02.asp?menu_num=2
- Celltrion. (2014a). Celltrion's Herzuma (trastuzumab) receives korea mfd approval. Acedido em Abril 16, 2015, em http://www.celltrion.com/en/company/notice_view.asp?idx=425&code=ennews&intNowPage=1&menu_num=&align_year=all

- Celltrion. (2014b). Celltrion's Herzuma (trastuzumab) receives korea mfd approval. Acedido em Maio 27, 2015, em http://www.celltrion.com/en/company/notice_view.asp?idx=425&code=ennews&intNowPage=1&menu_num=&align_year=all
- Chames, P., Van Regenmortel, M., Weiss, E., & Baty, D. (2009). Therapeutic antibodies: Successes, limitations and hopes for the future. *British Journal of Pharmacology*, 157, 220–233.
- CIB. (2014). Consórcio para medicamentos. Acedido em Maio 05, 2015, em <http://cib.org.br/jornais/?ID=84734&data=20140703>
- Cimab S.A. (s.d.). CIMAher (nimotuzumab). Acedido em Maio 12, 2015, em <http://www.cimab-sa.com/index.php?action=producto&id=1&idm=2>
- Coherus Biosciences. (s.d.-a). Business model. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.coherus.com/business-model/>
- Coherus Biosciences. (s.d.-b). Business model strategic partnerships. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.coherus.com/business-model/strategic-partnerships/>
- Coherus Biosciences. (s.d.-c). Coherus BioSciences is a late-stage biologics platform company focused on delivering high-quality biosimilar therapeutics that will expand patient access to life-changing medicines in regulated markets worldwide. Acedido em Junho 24, 2015, em <http://www.coherus.com/about-us/company-story>
- Coté, T. R., Xu, K., & Pariser, A. R. (2010). Accelerating orphan drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9, 901–902.
- Daiichi Sankyo. (2012). Daiichi sankyo and coherus biosciences establish strategic collaboration to develop and commercialize biosimilar candidates. Acedido em Junho 24, 2015, em http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/005897.html
- Datamonitor. (2007). Stada: biosimilars need different marketing strategy. Acedido em Junho 25, 2015, em http://www.datamonitor.com/store/News/stada_biosimilars_need_different_marketing_strategy?productid=00F2BB43-0BA1-45E2-A825-3FD59AFCBCB7
- Dey, E., & Shinghal, M. (2012). Analysis: Small generic drug firms need niches to survive looming price war. Acedido em Maio 31, 2015, em <http://uk.reuters.com/article/2012/07/20/us-genericdrugs-specialization-idUKBRE86J0ZI20120720>
- Drugs. (2015). Follitropin alfa powder. Acedido em Abril 15, 2015, em <http://www.drugs.com/cdi/follitropin-alfa-powder.html>

- Dubey, R., & Dubey, J. (2009). Product differentiation: A strategy for Strengthening Product Pipeline and Life Cycle Management. *Journal of Medical Marketing*, 9, 104–118.
- Dunn, C. (2012). *Biosimilar accessible market : Size and biosimilar penetration*. *IMS Health* (pp. 1–41).
- Edelman, S., Polonsky, W. H., & Parkin, C. G. (2014). Biosimilar insulins are coming: what they are, what you need to know. *Current Medical Research and Opinion*, 30(11), 2217–2222.
- EMA - European Medicines Agency. (2011). Filgrastim ratiopharm. Acedido em Junho 25, 2015, em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000824/human_med_000792.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA - European Medicines Agency. (2012). Silapo. Acedido em Junho 24, 2015, em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000760/human_med_001051.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 25/6/2015
- EMA - European Medicines Agency. (2013a). European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars. Acedido em Abril 15, 2015, em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- EMA - European Medicines Agency. (2013b). Ovaleap. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002608/human_med_001689.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA - European Medicines Agency. (2014). Nivestim. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001142/human_med_001344.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- EMA - European Medicines Agency. (2015). Resumo das características do medicamento. Acedido em Abril 07, 2015, em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
- Emerton, D. (2013a). Deal-Making in the Biosimilars Market. *BioProcess International*.
- Emerton, D. (2013b). Profitability in the Biosimilars Market: Can you Translate Scientific Excellence into a Healthy Commercial Return. *BioProcess International*, 11(6), 6, 8, 10, 12, 13–14, 23.
- Epirus Biopharmaceuticals. (2015). About EPIRUS. Acedido em Setembro 14, 2015, em <http://www.epirusbiopharma.com/about-epirus/overview.php>
- Erwin, A. B., & Fuhr, J. P. (2013). The Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Benefits*, 6(8), 469–478.

- Farajpour, Z., Rahbarizadeh, F., Kazemi, B., & Ahmadvand, D. (2014). A nanobody directed to a functional epitope on VEGF , as a novel strategy for cancer treatment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 446(1), 132–136.
- Farfan-Portet, M. I., Lepage-Nefkens, I., Vinck, I., & Hulstaert, F. (2014). Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures ? *The European Journal of Health Economics*, 15, 223–228.
- FDA - U.S Food and Drug Administration. (2014). Abbreviated new drug application (ANDA): generics. Acedido em Abril 19, 2015, em <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/>
- FDA - U.S Food and Drug Administration. (2015). FDA approves first biosimilar product Zarxio. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436648.htm>
- FierceBiotech. (s.d.). Celltrion files for US FDA approval of Remsima. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/celltrion-files-us-fda-approval-remsim>
- FiercePharma. (2013). Roche's new Gazyva beats predecessor Rituxan at staving off CLL. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.fiercepharma.com/story/roches-new-gazyva-beats-predecessor-rituxan-staving-ctl/2013-11-07>
- FiercePharma. (2014). Roche mabs european approval for time-saving formulation of rituxan. Acedido em Junho 01, 2015, em <http://www.fiercepharma.com/story/roche-nabs-european-approval-time-saving-formulation-rituxan/2014-03-28>
- FiercePharmaAsia. (2015). Big Pharma bodies ask China FDA to review comparability in biosimilar approval guidelines. Acedido em Abril 22, 2015, em <http://www.fiercepharmaasia.com/story/big-pharma-bodies-ask-china-fda-review-comparability-biosimilar-approval-gu/2015-03-04>
- Fournier, P., & Schirmacher, V. (2013). Bispecific antibodies and trispecific immunocytokines for targeting the immune system against cancer: Preparing for the future. *BioDrugs*, 27, 35–53.
- Franzè, S., Cilurzo, F., & Minghetti, P. (2015). Insulin Biosimilars: The Impact on Rapid-Acting Analogue-Based Therapy. *BioDrugs*.
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (s.d.). Merck KGaA plans further investment in biosimilars. Acedido em Junho 14, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Merck-KGaA-plans-further-investment-in-biosimilars>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2009). Global biosimilars guideline development – EGA's perspective. Acedido em Abril 22, 2015, em

<http://www.gabionline.net/Guidelines/Global-biosimilars-guideline-development-EGA-s-perspective>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2011a). Merck and Parexel form strategic alliance for biosimilars. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Merck-and-Parexel-form-strategic-alliance-for-biosimilars>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2011b). New Amgen Enbrel patent could block biosimilars until 2028. Acedido em Junho 07, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/New-Amgen-Enbrel-patent-could-block-biosimilars-until-2028>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013a). Biocad and Epirus to invest in follow-on biological products in Brazil. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biocad-and-Epirus-to-invest-in-follow-on-biological-products-in-Brazil>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013b). Egypt issues draft guidelines for biosimilars. Acedido em Abril 22, 2015, em <http://www.gabionline.net/Guidelines/Egypt-issues-draft-guidelines-for-biosimilars>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013c). EMA approves biosimilar follitropin alfa and somatropin. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-approves-biosimilar-follitropin-alfa-and-somatropin>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013d). Merck Serono to transfer technology for six similar biotherapeutic products to Brazil. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Merck-Serono-to-transfer-technology-for-six-similar-biotherapeutic-products-to-Brazil>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013e). Merck Serono to transfer technology for six similar biotherapeutic products to Brazil. Acedido em em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Merck-Serono-to-transfer-technology-for-six-similar-biotherapeutic-products-to-Brazil>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013f). Mylan and Biocon to partner on insulin products. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Mylan-and-Biocon-to-partner-on-insulin-products>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2013g). Stada in-licenses biosimilar filgrastim. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.gabionline.net/layout/set/print/content/view/full/2864>

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2014a). Biosimilars versus “biobetters”—a regulator’s perspective. Acedido em Maio 04, 2015, em <http://gabi-journal.net/biosimilars-versus-biobetters-a-regulators-perspective.html>

- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2014b). Canadian guidelines for subsequent entry biologics. Acedido em Abril 22, 2014, em <http://www.gabionline.net/Guidelines/Canadian-guidelines-for-subsequent-entry-biologics>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2014c). India's pharma moving em generics to niche drugs. Acedido em Maio 28, 2015, em <http://gabi-journal.net/news/indias-pharma-moving-em-generics-to-niche-drugs>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015a). Biosimilar etanercept submitted for approval in EU. Acedido em Abril 19, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-etanercept-submitted-for-approval-in-EU>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015b). Biosimilars approved in Europe. Acedido em Abril 11, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015c). Brazil looks to follow-on biological products to contain costs. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.gabionline.net/Reports/Brazil-looks-to-follow-on-biological-products-to-contain-costs>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015d). Hanwha to transfer biosimilar etanercept technology to Merck. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Hanwha-to-transfer-biosimilar-etanercept-technology-to-Merck>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015e). Huge discount on biosimilar infliximab in Norway. Acedido em Maio 08, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Huge-discount-on-biosimilar-infliximab-in-Norway>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015f). Pfizer sets to lead biosimilars and generics markets. Acedido em Junho 15, 2015, em <http://www.gabionline.net/Pharma-News/Pfizer-sets-to-lead-biosimilars-and-generics-markets>
- GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2015g). What happened in biosimilars during 2014. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/What-happened-in-biosimilars-during-2014>
- Gascon, P. (2012). Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Oncologie*, 7(1), 29–34.
- Gascón, P., Tesch, H., Verpoort, K., Rosati, M. S., Salesi, N., Agrawal, S., ... Turner, M. (2013). Clinical experience with Zarzio® in Europe: What have we learned? *Supportive Care in Cancer*, 21, 2925–2932.

- Gorham, H. (2015). *White Paper - The Value of Biobetters*. PRA Health Science.
- GPhA - Generic Pharmaceutical Association. (2014). *Hatch-Waxman : Driving access , savings & innovation*.
- GPhA - Generic Pharmaceutical Association. (2015). *The next frontier for improved access to medicines : biosimilars and interchangeable products*.
- Hall, A. K., & Carlson, M. R. (2014). The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable & Rare Disease Research*, 3(1), 1–7.
- Hechavarria Núñez, Y., Pérez Massipe, R. O., Orta Hernández, S. D., Muñoz, L. M., Jacobo Casanueva, O. L., Pérez Rodríguez, V., ... Pérez Cristiá, R. B. (2011). The regulatory framework for similar biotherapeutic products in Cuba. *Biologicals*, 39(5), 317–320.
- Hirsch, B. R., & Lyman, G. H. (2014). Biosimilars: A cure to the U.S. health care cost conundrum? *Blood Reviews*.
- Hörl, W. H. (2013). Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: An update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs*, 73, 117–130.
- Hospira. (s.d.-a). Biologics + biosimilars. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.hospira.com/en/healthcare_trends/biologics/index
- Hospira. (s.d.-b). Hospira's biosimilar epoetin retacritTM receives positive opinion recommending EU approval. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.hospirainvestor.com/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-newsArticleIR&ID=1251946>
- Hospira. (s.d.-c). Hospira's Inflectra (infliximab) the first biosimilar monoclonal antibody to be approved in Europe. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.hospirainvestor.com/phoenix.zhtml?c=175550&p=irol-newsArticleIR&ID=1853480>
- Hospira. (s.d.-d). Our experience. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.hospira.com/en/healthcare_trends/biologics/our_experience/index
- Hospira. (2014a). Biosimilars compared to generic drugs. Acedido em Junho 17, 2015, em http://www.hospira.co.uk/en/about_hospira/biologics/biosimilars_generic_drugs
- Hospira. (2014b). *The exciting promise of biosimilar drugs and their differences em traditional generic drugs* (pp. 1–2).
- Hospira. (2015). *U.S snapshot: state substitution of interchangeable biosimilars*.
- Huzair, F., & Kale, D. (2011). *Emergence of the Biosimilar Sector and Opportunities of Developing Country Suppliers* (No. 94) (p. 22).

- Huzair, F., & Kale, D. (2015). Biosimilars and the long game. *Trends in Biotechnology*, 33(5), 250–252.
- Ibarra-Cabrera, R., Mena-Pérez, S. C., Bondani-Guasti, A., & García-Arrazola, R. (2013). Review on the worldwide regulatory framework for biosimilars focusing on the Mexican case as an emerging market in Latin America. *Biotechnology Advances*, 31, 1333–1343.
- IFPMA. (2014). *Non-comparable Biotherapeutic Products* (pp. 1–8).
- Jarvis, L. M. (2012). Generics Erode. *Cen-Online*, 22–23.
- Joppi, R., Bertele, V., & Garattini, S. (2013). Orphan drugs , orphan diseases . The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*, 69, 1009–1024.
- Kakkar, A. K., & Dahiya, N. (2014). The evolving drug development landscape: Em blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Development Research*, 75, 231–234.
- Kessel, M. (2011). c o m m e n t a r y The problems with today ’ s pharmaceutical business — an outsider ’ s view. *Nature Publishing Group*, 29(1), 27–33.
- Kijanka, M., Dorresteijn, B., Oliveira, S., & Henegouwen, P. M. V. B. E. (2015). Nanobody-based cancer therapy of solid tumors. *Nanomedicine*, 10, 161–174.
- Kinch, M. S., Merkel, J., & Umlauf, S. (2014). Trends in pharmaceutical targeting of clinical indications: 1930–2013. *Drug Discovery Today*, 4.
- Klug, B., Celis, P., Carr, M., & Reinhardt, J. (2012). *Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European union. Methods in Enzymology* (1st ed., Vol. 507, pp. 337–354). Elsevier Inc.
- Kowalchy, K., & Crowley-weber, C. (2013). Biosimilars : impact of differences with Hatch-Waxman. *Pharmaceutical Patent Analyst*, 2(1), 29–37.
- Krishnam, A., Mody, R., & Malhotran, H. (2015). Global regulatory landscape of biosimilars : emerging and established market perspectives. *Dovepress*, 5, 19–32.
- Kudrin, A. (2012). Overview of the biosimilars: Strategic considerations of various issues. *Journal of Generic Medicines*, 9(4), 187–206.
- Kyung-hwan, C. (2012). *South korean biosimilars. On the verge of establishing their global presence. Phamax* (pp. 1–5).
- Lahiri, R., & Agrawal, V. (2012). Emerging markets have the advantage in biosimilars: GBI Research report. Acedido em Maio 27, 2015, em <http://archivepharma.financialexpress.com/20120215/market04.shtml>

- Lam, P., Khan, G., Stripecke, R., Hui, K. M., Kasahara, N., Peng, K.-W., & Guinn, B. (2013). The innovative evolution of cancer gene and cellular therapies. *Cancer Gene Therapy*, 20, 141–9.
- Life Science Lider. (s.d.-a). Biobetters Q&A. Acedido em Abril 11, 2015, em <http://www.lifescienceleader.com/user/New?referringlink=popup>
- Life Science Lider. (s.d.-b). Biosimilars in emerging markets. Acedido em Maio 28, 2015, em <http://www.lifescienceleader.com/doc/biosimilars-in-emerging-markets-0001>
- Long, D. (2015). *Perspectives on the evolving biosimilars landscape*. IMS Health (pp. 1–29).
- Lonza. (2013). *Teva and Lonza announce mutual decision to discontinue biologics joint venture*.
- Louer, S. (2012). Banking on a big biobetter bonanza. Will China use its capabilities to create improved biologics? *Gbigpharma*, 60, 48–52.
- Maleki, L. A., Baradaran, B., Majidi, J., Mohammadian, M., & Shahneh, F. Z. (2013). Future prospects of monoclonal antibodies as magic bullets in Immunotherapy. *Human Antibodies*, 22, 9–13.
- McCamish, M., & Woollett, G. (2011). Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs*, 3, 209–217.
- McCamish, M., & Woollett, G. (2012). The state of the art in the development of biosimilars. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(3), 405–17.
- Mckee, S. (2013). Merck taps into Parexel to speed biosimilars development. Acedido em Junho 14, 2015, em http://www.pharmatimes.com/article/11-01-13/Merck_taps_into_Parexel_to_speed_biosimilars_development.aspx
- Medscape. (2013). Biosimilar trastuzumab (Hertraz) approved in India. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.medscape.com/viewarticle/815111>
- Meekings, K. N., Williams, C. S. M., & Arrowsmith, J. E. (2012). Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today*, 17(13-14), 660–664.
- Merck. (s.d.). Cancer is one of the world’s most urgent unmet medical needs. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.merck.com/product/oncology/home.html>
- Merck. (2013). Merck and Samsung Bioepis enter biosimilars development and commercialization agreement. Acedido em Junho 14, 2015, em <http://www.merck.com/licensing/our-partnership/samsung-partnership.html>
- MerckSerono. (s.d.). Notícias da empresa. Acedido em Junho 14, 2015, em <http://www.merckserono.pt/pt/index.html;jsessionid=BBCC1230BB1F616E96997AB9B0ABE7BE>

- MerckSerono. (2015). Biosimilars: providing access to biologics to more people. Acedido em Junho 14, 2015, em http://www.merckserono.com/en/research_development/therapeutic_focus/biosimilars/biosimilars.html
- Morelli, G. (2013). *Biosimilars : Evolution and trends. IMS Health* (pp. 1–26).
- Mullin, R. (2012). Fine chemicals firms find generics niche. *Cen-Online*, 6–9.
- Munsch, J. (2014). Biosimilars : new promise for reducing healthcare costs. *The Journal of Biomedical Research*, 28(2), 75–77.
- Mylan. (2014). Mylan launches first trastuzumab biosimilar, HertrazTM, in India. Acedido em Junho 25, 2015, em <http://www.mylan.com/news/press-releases/item?id=123200>
- Neupogen. (s.d.). Is neupogen right for me? Acedido em Junho 07, 2015, em <http://www.neupogen.com/about/>
- Nowak, J. Z. (2014). AMD - the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: In search of effective therapeuties. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(6), 900–916.
- Owens, J. (2014). Pharma allowed to make own generics. *Nature*, 4, 2005.
- Paraná Governo do Estado. (2013). Paraná vai produzir medicamento de última geração para combate ao câncer. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.aen.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=75927>
- Paraná Governo do Estado. (2015). Paraná vai produzir medicamento de última geração para combate ao câncer. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.aen.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=75927>
- Park, J. (2015). *Accelerating the biosimilar journey. Parexel*.
- Patel, M. M., Shah, P. J., & Patel, B. M. (2014). Insights of biosimilars through SWOT analysis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 14, 139–44.
- Pfizer. (s.d.). Biosimilars. Acedido em Junho 14, 2015, em http://www.pfizer.com/research/science_and_technology/biosimilars
- Pfizer. (2015). Pfizer to acquire Hospira. Acedido em Junho 15, 2015, em http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_to_acquire_hospira
- PharmTech. (2014). Emerging opportunities with biosimilars. Acedido em Abril 12, 2015, em <http://www.pharmtech.com/emerging-opportunities-biosimilars>
- Philippidis, A. (2011). Orphan Drugs, Big Pharma. *Human Gene Therapy*, 22, 1037–1040.

- Portal Brasil. (2014a). Brasil e Cuba firmam parceria para pesquisa e produção de biofármacos. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/01/brasil-e-cuba-firmam-parceria-para-pesquisa-e-producao-de-biofarmacos>
- Portal Brasil. (2014b). Saúde atrai recursos de R\$ 1 bi para produção de biofármacos. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/ms-atrai-investimentos-de-r-1-bi-para-producao-de-biofarmacos>
- Prnewswire. (s.d.-a). New drug formulations most popular counter-generic strategy. Acedido em Maio 30, 2015, em <http://www.prnewswire.com/news-releases/new-drug-formulations-most-popular-counter-generic-strategy-55300027.html>
- Prnewswire. (s.d.-b). Strategic pricing helps defend against generic competition. Acedido em Maio 30, 2015, em <http://www.prnewswire.com/news-releases/strategic-pricing-helps-defend-against-generic-competition-56381317.html>
- Prnewswire. (2013). Hospira's Inflectra™ (infliximab) the first biosimilar monoclonal antibody to be approved in Europe. Acedido em Abril 12, 2015, em <http://www.prnewswire.com/news-releases/hospiras-inflectra-infliximab-the-first-biosimilar-monoclonal-antibody-to-be-approved-in-europe-223098561.html>
- Prnewswire. (2014). Biocad announces AcellBia is first mAb biosimilar approved by the ministry of health of the russian federation. Acedido em Abril 16, 2015, em <http://www.prnewswire.com/news-releases/cjsc-biocad-announces-acellbia-is-first-mab-biosimilar-approved-by-the-ministry-of-health-of-the-russian-federation-259233961.html>
- Prnewswire. (2015). BIOCAD - World leader in biosimilar rituximab sales. Acedido em Maio 28, 2015, em <http://www.prnewswire.com/news-releases/biocad---world-leader-in-biosimilar-rituximab-sales-290195811.html>
- Proffitt, A. (2013). Korea's 9 billion injection. *Nature Biotechnology*, 31(10), 866.
- Rak Tkaczuk, K. H., & Jacobs, I. A. (2014). Biosimilars in oncology: Em development to clinical practice. *Seminars in Oncology*, 41(2), S3–S12.
- Ramachandra, S., Bukofzer, S., & Skeens, L. (2015). *Why extrapolation is paramount to achieving the full promise of biosimilars extrapolation will lead to cost savings and improved access. Hospira*.
- Ramachandra, S., & Davies, R. (2013). *Today's investments, tomorrow's opportunities biosimilars. Hospira* (pp. 1–47).
- Rcmpharma. (2014a). Merck e Bionovis entram em acordo no Brasil. Acedido em Maio 10, 2015, em <http://www.rcmpharma.com/actualidade/industria-farmaceutica/14-04-14/merck-e-bionovis-entram-em-acordo-no-brasil>

- Rcmpharma. (2014b). Merck e Bionovis entram em acordo no Brasil. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.rcmpharma.com/actualidade/industria-farmaceutica/14-04-14/merck-e-bionovis-entram-em-acordo-no-brasil>
- Rickwood, S. (2011). Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape. *IMS Health*, pp. 1–7.
- Rickwood, S., & Di Biase, S. (2013). *Searching for terra firma in the biosimilars and non-original biologics market*. *IMS Health*.
- Risitano, A. M. (2015). Current and Future Pharmacologic Complement Inhibitors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29, 561–582.
- Roche. (s.d.). Tratamento do linfoma não-hodgkin: radioimunoterapia. Acedido em Junho 05, 2015, em <http://www.roche.pt/sites-tematicos/linfomas/index.cfm/tratamentos/terapeutica-radiacao/radioimunoterapia/>
- Roche. (2013). FDA approves Roche's Kadcyla (trastuzumab emtansine), the first antibody-drug conjugate for treating HER2-positive metastatic breast cancer. Acedido em Junho 07, 2015, em <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2013-02-22.htm>
- Roche. (2014a). *Roche position on similar biotherapeutic products – biosimilars* (pp. 1–5).
- Roche. (2014b). Roche's new time-saving subcutaneous formulation of MabThera approved in Europe for the treatment of common forms of non-Hodgkin Lymphoma. Acedido em Junho 01, 2015, em <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2014-03-28.htm>
- Romero, P. M., & Gil, R. M. (2015). Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer ; GENESIS-SEFH drug evaluation report. *Farmcia Hospitalaria*, 39(3), 171–175.
- Samsung Bioepis. (s.d.). Samsung, writing a new history in the field of pharmaceuticals. Acedido em Maio 27, 2015, em http://www.samsungbioepis.com/#company_warpper
- Samsung Bioepis. (2015). Samsung bioepis submits marketing authorization application for SB2, A remicade (Infliximab) biosimilar candidate, to the european medicines agency. Acedido em Junho 11, 2015, em <http://www.samsungbioepis.com/newsroom2/newsroom.html>
- Sandoff, E., Pinheiro, A. V., & Azevedo, V. F. (2015). Payer and physician evidence and discount requirements for biosimilars in three Latin American countries. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*, 4(1), 11–6.
- Sandoz. (s.d.-a). Biosimilars at sandoz. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.sandoz-biosimilars.com/en/aboutus/index.shtml>

- Sandoz. (s.d.-b). Sandoz: Unrivalled biosimilars pipeline. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.sandoz-biosimilars.com/en/aboutus/biosimilars-pipeline.shtml>
- Satterwhite, C. (2013). Development requirements and regulatory guidance for biosimilars and biobetters. *BioPharm International*, 26(2).
- Scheinberg, M. a., & Kay, J. (2012). The advent of biosimilar therapies in rheumatology—"O Brave New World." *Nature Reviews Rheumatology*, 8(7), 430–436.
- Scott, C. (2015). *A world of difference — biosimilars and biobetters offer unique benefits — and risks. BioProcess International*.
- Senior, M. (2013). Biosimilars battle rages on, Amgen fights both sides. *Nature Biotechnology*, 31(4), 269–70.
- Sharma, A. et al. (2010). Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*, 2(4), 290–299.
- Stada. (2013). STADA expands biosimilar range and in-licenses filgrastim product em Apotex Inc. Acedido em Junho 25, 2015, em <https://www.stada.com/media-public-relations/press-releases/detail-view/news/detail/News/stada-expands-biosimilar-range-and-in-licenses-filgrastim-product-em-apotex-inc.html>
- Stanimirovic, D., Kemmerich, K., Haqqani, A. S., & Farrington, G. K. (2014). *Engineering and Pharmacology of Blood – Brain Barrier-Permeable Bispecific Antibodies. Pharmacology of the Blood Brain Barrier: Targeting CNS Disorders* (1st ed., Vol. 71, pp. 301–335). Elsevier Inc.
- Stone, K. (s.d.). Biobetter. Acedido em Julho 08, 2015, em <http://pharma.about.com/od/B/g/Biobetter.htm>
- Suh, S. K., & Park, Y. (2011). Regulatory guideline for biosimilar products in Korea. *Biologicals*, 39(5), 336–338.
- Teva. (s.d.-a). At the leading edge. Acedido em Junho 21, 2015, em <http://www.tevapharm.com/?catid=%7BCE9DBEEE-D504-4DD9-8F72-A9442356C0A2%7D>
- Teva. (s.d.-b). Biologics at Teva. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.tevapharm.com/research_development/rd_integrated/biologic/
- Teva. (s.d.-c). História. Acedido em Maio 28, 2015, em <http://www.teva.pt/AboutUs/Historia>
- Teva. (s.d.-d). *Teva in biosimilars improving access to treatments of serious diseases*.
- Teva. (s.d.-e). The world's generic pharmaceuticals leader. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.tevapharm.com/our_products/generic_products/

- Teva. (s.d.-f). Top 10 mundial das companhias farmacêuticas. Acedido em Junho 21, 2015, em http://www.teva.pt/AboutUs/Top_10_Mundial
- Thayer, A. M. (2014). 30 Years Of Generics. *Chemical & Engineering News*, 92(39), 8–16.
- Tsiftoglou, A. S., Ruiz, S., & Schneider, C. K. (2013). Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. *BioDrugs*, 27, 203–211.
- Tsuruta, L. R., Lopes dos Santos, M., & Moro, A. M. (2015). Biosimilars advancements: moving on to the future. *Biotechnology Progress*, 1–38.
- União Química Farmacêutica Nacional S/A. (s.d.). Bionovis - O superlaboratório. Acedido em Maio 10, 2015, em http://www.uniaoquimica.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137:bionovis-o-superlaboratorio&catid=61:imprensa&Itemid=242&lang=br
- Walsh, G. (2014). Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nature Biotechnology*, 32(10), 992–1000.
- Wang, J., & Chow, S. C. (2012). On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals*, 5, 353–368.
- Warren, J. B. (2013). Generics, chemisimilars and biosimilars: Is clinical testing fit for purpose? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75, 7–14.
- What are biosimilars and are they important? (2013). *Drug and Therapeutics Bulletin*, 51(5), 57–60.
- Yoo, D. H. (2014). The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(8), 981–983.

